SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

RETROSPEKTIVE STUDIE ÜBER DIE WERTIGKEIT IMMUNSEROLOGISCHER PARAMETER

Barbara Wolf

1980

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

S Y S T E M I S C H E R L U P U S E R Y T H E M A T O D E S

- RETROSPEKTIVE STUDIE ÜBER DIE WERTIGKEIT IMMUNSEROLOGISCHER PARAMETER -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Wolf

aus

Landshut

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G.H. THOENES
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. O. BRAUN-FALCO
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 5. 1980

UNIV. LEIDEN BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS Seite

A EINLEITUNG

I. Das Wesen und die Pathogenese des SLE 1

II. Immunologische Phänomene des SLE 2

III. Aufbau und Problemstellung 3

B METHODEN UND MATERIAL 6

I. Serologische und immunhistologische Untersuchungsmethoden 6

II. Auswahl des Patientenkollektivs 9

1. Zusammensetzung des Gesamtkrankenguts 9
2. Überprüfung der SLE-Kriterien der American Rheumatism Association am vorliegenden Krankengut 16
3. SLE-Kriterien nach Dubois 20

C ALLGEMEINE MERKMALE DES UNTERSUCHTEN PATIENTENKOLLEKTIVS 24

I. Geschlechtsverteilung 24

II. Altersverteilung 24

III. Initialsymptome 26

IV. Beobachtungszeitraum 27

V. Häufigkeit klinischer und serologischer Kontrollen 28

D KLINISCHE UND SEROLOGISCHE MANIFESTATIONEN 32

I. Klinische Symptomatik 32

1. Unspezifische Allgemeinsymptome 36
2. Hauterscheinungen 36
3. Nephritis 39
4. Polyserositis 49
5. Bewegungsapparat 49
   a) Arthritis 49
   b) Myositis 51
6. Kardiale Symptomatik 51
7. Pulmonale Veränderungen 53
8. Vaskuläre Phänomene 54

9. Neuro-psychiatrische Symptomatik 56
10. Okuläre Veränderungen 60
11. Gastro-intestinale Symptomatik 60
12. Retikulo-endotheliales System 61
13. Hämatologische Befunde 62
14. Knochenmarksbefunde 65

II. Labor-chemische Befunde 66
1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 67
2. Elektrophoretische Veränderungen 68
3. Quantitative Immunglobulinbestimmung 69

III. Immunologische Befunde 70
1. Antikörper gegen Nicht-Zellkernmaterial 70
2. LE-Zelltest 71
3. Zellkern-Antikörper und Komplement 71

E KLINISCHER VERLAUF UND VERHALTEN DER SEROLOGISCHEN PARAMETER 76
I. Klinischer Aktivitätsindex und Fallderstellung 76

II. Vergleich von Nephritis - und Nicht-Nephritis-Patienten 78
1. Serologische Parameter 78
2. Klinisches Bild 81

III. Beziehung zwischen klinischer Aktivität und serologischen Befunden 92
1. Generelle Tendenzen 92
2. Serologische Befunde bezogen auf den Grad der Krankheitsaktivität 96
3. Zeitliche Beziehung von klinischem Verlauf und serologischen Befunden 102
4. Prognostische Bedeutung der DNS-BK 105
5. Verlaufstypen der DNS-BK 105

IV. Korrelatives Verhalten von DNS-BK, C_3, C_4 und ANA 110
1. Allgemeine Tendenzen 110
2. Fallbezogene Befunde 112

F THERAPIE 119
I. Überblick über die Ergebnisse in der Literatur 119
II. Therapie beim untersuchten Krankengut 123

1. Spontanremissionen 123
2. Art und Dauer der Medikation 124
3. Therapieeffekte auf klinischen Verlauf und serologische Befunde 127
   a) Klinischer Status bei letzter Kontrolle 127
   b) Klinischer Verlauf nach mindestens 12monatiger Therapie in Abhängigkeit von der Medikation 130
   c) Vergleich der Wirkung von alleiniger Steroidtherapie, Kombinationstherapie mit Azathioprin und alleiniger Azathioprintherapie auf die serologischen Parameter in Korrelation zum klinischen Verlauf 131
4. Unterschiede im therapeutischen Vorgehen bei Patienten mit und ohne erheblicher GN 137
5. Gründe für das Absetzen bzw. Änderung der Medikation 138
6. Adversive Medikamentenwirkungen 139
   a) Exazerbation nach Azathioprinentzug 139
   b) Nebenwirkungen 140

G TODESURSACHEN UND ÜBERLEBENSZEITEN 144
I. Todesursachen 144
II. Überlebenszeiten 146
1. Ergebnisse in der Literatur 146
2. Krankheitsdauer beim untersuchten Patientenkollektiv 148
   a) Krankheitsdauer ab Diagnosestellung 148
   b) Krankheitsdauer ab Erstsymptom 150

H MEDIKAMENTÖS INDUZIERTES LE-SYNDROM 154
I. Allgemeines 154
II. Falldarstellung 155
III. Induzierter LE contra genuinem LE 157

I DISKUSSION 161

J ZUSAMMENFASSUNG 177

K LITERATURVERZEICHNIS 182

ANHANG: Graphische Verlaufsdarstellung mit einem Abriß der Krankengeschichte der 53 untersuchten SLE-Patienten 210

DANKSAGUNG: 315

LEBENSLAUF: 316

Abkürzungen:

DNS	Desoxyribonukleinsäure
DNS-BK	DNS-Bindungskapazität
AG	Antigen
AK	Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
C_3, C_4	Komplementfraktion 3 und 4
IF	Immunfluoreszenz
R.A.	rheumatoide Arthritis
A.R.A.	American Rheumatism Association
GN	Glomerulonephritis
FN-GN	fragliche oder negative GN
N.S.	nephrotisches Syndrom
NI	Niereninsuffizienz
AI	Aktivitätsindex

A EINLEITUNG

I. Das Wesen und die Pathogenese des SLE

Der SLE ist eine nicht-mikrobielle entzündliche Erkrankung, die sich besonders an kleinen Gefäßen von Organen oder deren Grenzflächen manifestiert. Der systemische Charakter drückt sich u.a. in Allgemeinreaktionen aus. Die Ätiologie ist ungewiß, aber disponierende genetische Faktoren werden diskutiert (49, 61, 101, 218, 274). Pathogenetisch handelt es sich beim SLE um eine generalisierte Immunkomplexerkrankung, möglicherweise entsprechend dem Reaktionstyp III der Immunanwort (Serumkrankheit). Autoptische bioptische immunhistologische Untersuchungen zeigten Immunablagerungen in Lunge, Leber, Milz, Peritoneum (53, 347), Plexus choroideus (26), Haut (225, 308), ebenso wie in der Niere (22, 117, 202). Hochmolekulare Substanzen von Immunkomplexcharakter treten aber nicht nur im Gewebe, sondern auch im Serum (168), sowie im Liquor (68) auf.

Eluierungsstudien aus Nierenbiopsien haben bewiesen, daß Antigene aus Zellkern und möglicherweise Zellcytoplasma (203, 204) eine dominierende Rolle in der Pathogenese spielen. Die Nachweisbarkeit von zirkulierenden Immunkomplexen (4,6, 221) impliziert nicht, daß sie in jedem Fall pathogenetisch wirksam sind (375): Sie können durch Phagozytose aus der Zirkulation verschwinden (236) bzw. bei Überschreiten der Phagozytosekapazität (350) an Zelloberflächen fixiert werden mit konsekutiver Beeinträchtigung der Zellfunktion und Entzündungsreaktion (212). Ein weiterer Gesichtspunkt ist, daß je nach Grad der Löslichkeit und dem Antigen-Antikörper-Verhältnis unterschiedliche pathogenetische Wirkungen zu erwarten sind.

II. Immunologische Phänomene des SLE

Der systemische Lupus Erythematodes gilt als Prototyp einer Autoimmunerkrankung. Obwohl Hinweise für eine gestörte zelluläre Immunität berichtet wurden (27, 163, 264, 299), haben doch Antikörper-vermittelte Immunreaktionen die ausschlaggebende Bedeutung in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung.

Hargraves (170) beschrieb als das wohl bekannteste Diagnostikum das LE-Zellphänomen. Die LE-Zelle, die im heparinisierten peripheren Blut nachgewiesen wird, ist ein neutrophiler Granulozyt mit homogenem, eosinophilen Einschlußmaterial, bei dem es sich um phagozytierte Zellkerntrümmer handelt. Die Ursache für dieses Phagozytose-Phänomen wurde in der Opsonierung von Zellkernbestandteilen durch antinukleäre Antikörper entdeckt. Unter den verschiedenen Kern-Antikörpern hat sich der DNS-Antikörper als der wichtigste gezeigt und seine Bestimmung mit moderner radioimmunologischer Methodik hat den klassischen und wenig spezifischen LE-Zell-Test (33, 357) weitgehend verdrängt. Obwohl DNS-AK in hohem Maße pathognomonisch sind, andererseits aber in erster Linie bei Krankheitsaktivität auftreten (186, 195, 226), hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die antinukleären Antikörper (ANA), die häufig während des ganzen Verlaufs der Krankheit positiv bleiben, zunächst pauschal mittels der indirekten Immunfluoreszenz zu bestimmen. Dieses Verfahren ist weit weniger artefaktanfällig als das LE-Zellphänomen und zudem quantifizierbar. Die ANA setzen sich aus DNS-AK, AK gegen Deoxyribonukleoprotein (DNP), AK gegen extrahierbares nukleäres Antigen (ENA, 144), bestehend aus Ribonukleoprotein und Sm-Antigen (342) und antinukleolären AK (293) zusammen, was in bestimmten Immunfluoreszenzmustern an den Zellkernen zum Ausdruck kommt (139, 210). Der Fluoreszenztest auf Zellkern-Antikörper ist heute eine Art Screening-Verfahren, dessen Ergebnis jedoch ebenso wie das LE-Zellphänomen keine pathognomonische

Bedeutung hat. Er kann z.B. bei rheumatoider Arthritis, Sklerodermie, Sjögren-Syndrome, Dermatomyositis, aber auch bei nekrotisierender Vaskulitis, chronisch-aggressiver Hepatitis, metastasierenden Karzinomen und im höheren Lebensalter positiv sein (139, 294, 339).

Neben Antikörpern gegen Zellkernmaterial kommen auch antiribosomale (311), anticytoplasmatische (91), antierythrozytäre (244, 247), antilymphozytäre (63, 362), antileukozytäre, antithrombozytäre (84), organspezifische, z. B. gegen Thyreoglobin gerichtete AK (178), AK gegen Plasmaproteine, wie Blutgerinnungsfaktoren (290) und der Rheumafaktor (197) vor. Außerdem werden erhöhte Antikörpertiter gegen mehrere Virustypen, wie Masern-, Röteln-, Parainfluenza Typ 1-, Mumps- und Ebstein-Barr-Virus gefunden (125, 271).

Die Antigen-Antikörperkomplexe, die bei der Pathogenese des SLE entstehen, führen zu einer Aktivierung des Komplementsystems. Eine verminderte hämolytische Aktivität des Serums als Ausdruck des Gesamtkomplementgehalts, sowie Verminderung der einzelnen Faktoren wie C_3 und C_4, sind Zeichen der Krankheitsaktivität (121, 155). Die Bestimmung der Komplementfaktoren gehört deshalb zur Standard-Diagnostik des SLE. Die Komplementveränderungen beschränken sich nicht auf das Serum, sondern auch im Liquor wurde bei aktivem ZNS-Lupus eine Verminderung von C_4 festgestellt (161, 270). Neben dem erhöhten Komplementverbrauch und Katabolismus (18), ist zumindest bei einem Teil der Patienten eine verminderte Syntheserate für die Hypokomplementämie mitverantwortlich (330).

III. Aufbau und Problemstellung

Das Hauptanliegen der vorliegenden Arbeit besteht in der Wertung der immunserologischen Veränderungen beim SLE. Die Arbeit gliedert sich in zwei Abschnitte. Im ersten Teil soll auf das klinische Erscheinungsbild eingegangen werden. Im zweiten Teil soll anhand von Falldarstellungen die Vielfältigkeit

der Verlaufsmöglichkeiten und die Beziehung zu serologischen Parametern beleuchtet werden. Es wird gezeigt, daß im allgemeinen eine gute Korrelation zwischen DNS-AK, gemessen an einer hohen DNS-Bindungskapazität (BK) des Serums, niedrigem Komplement und klinischer Aktivität besteht. Da für den Krankheitsverlauf die Nierenbeteiligung ein besonders bestimmender Faktor ist, werden die Fälle mit offensichtlicher Nierenerkrankung (Glomerulonephritis) und solche ohne klinisch wesentliche Nierensymptome einer getrennten Betrachtung unterzogen. Die Wertigkeit einer isolierten hohen DNS-BK oder einer alleinigen Komplementerniedrigung soll untersucht werden. Beispielsweise soll der Frage nachgegangen werden, ob eine Normalisierung der DNS-BK bei noch erniedrigtem Komplement und klinischer Symptomatik ein Leitmaß für therapeutische Maßnahmen sein kann, oder ob in solchen Fällen nur eine medikamentöse "Kosmetik" betrieben wird (103). Ein Vergleich von GN- und Nicht-GN-Patienten wird zeigen, daß erst bei einer Verbindung von hoher DNS-BK und erniedrigtem Komplement eine ernste Nierenbeteiligung wahrscheinlich ist, während jeder Befund für sich keinesfalls den Rückschluß auf eine manifeste GN zuläßt (184). Es ist jedoch nicht von der Hand zu weisen, daß sich auch in solchen Fällen immunpathologische Vorgänge an der Niere abspielen mögen, die ohne Urinbefund bleiben (7, 181).

Die vorliegende Arbeit basiert auf der retrospektiven Kasuistik von 53 Patienten. Diese Patientenzahl ist nicht groß, sie ermöglicht jedoch einen Überblick über die in den vergangenen Jahren geübte Praxis der SLE-Therapie. Es wird deutlich werden, daß die Variabilität der verwendeten Medikamente, ihrer Dosierung und der Zeitdauer, in der sie eingesetzt wurden, sehr groß ist. Der Wert des Azathioprin (Imurek^{R}) kann nur mit Vorbehalt beurteilt werden, da die Patientengruppe unter alleiniger Steroidgabe im Hinblick auf das klinische Bild nur beschränkt mit derjenigen unter Kombinationstherapie Azathioprin plus Steroide vergleichbar ist.

Es sei hervorgehoben, daß ein günstiger Verlauf nicht unbedingt ein therapeutisches Ergebnis sein muß, sondern auch der Ausdruck einer Spontanremission sein kann (298). Es soll daher untersucht werden, inwieweit eine konsequente Therapie sich regelmäßig in einer Besserung der serologischen Parameter widerspiegelt. Andererseits soll der Frage nachgegangen werden, ob eine nur auf klinische bzw. subjektive Befunde abgestellte Therapie von Nachteil für die Patienten ist. Da es sich nicht um eine kontrollierte Studie handelt, sind keine definitiven Aussagen über die therapeutische Wirksamkeit zu erwarten. Die in mehreren Fällen recht lange Beobachtungszeit bis zu 15 Jahren gleicht bis zu einem gewissen Grad die fehlende Kontrolle aus. Langfristige prospektive Untersuchungen, wie sie für den SLE als chronische Erkrankung (241, 249) adäquat wären, scheitern häufig an der schwierigen praktischen Durchführbarkeit.

Es sind 5 kontrollierte Studien über eine Dauer von 6 Monaten bis zu 6 Jahren zu zitieren, die eine alleinige Steroidtherapie mit Steroiden in Kombination mit Azathioprin vergleichen. In 3 der Untersuchungen (65, 90, 99) handelt es sich ausschließlich um Patienten mit diffus-proliferativer Glomerulonephritis, in den beiden anderen (166, 340) nur in einem Teil der Fälle. Während sich Cade (65) und Sztejnbok (340) für einen positiven Effekt von Azathioprin aussprachen, konnten Donadio (99) und Hahn (166) dies nicht, Decker (90) nur mit Einschränkungen bestätigen. Diese Studien sind bisher unschlüssig bezüglich der besten Therapieform geblieben. Nach Ansicht mancher Autoren (51, 88, 275) hängt dies damit zusammen, daß zu ungleiche Patienten verglichen wurden, insbesondere bezogen auf die Form und den Grad der Nierenbeteiligung. Die Lupus-Nephritis ist somit der Gradmesser der systematischen Erkrankung. Ein Teil unserer Betrachtungen soll deshalb der Überlegung gewidmet sein, ob bei genauerer Betrachtung von serologischen Maßstäben gemeinsam mit frühzeitiger Erfassung renaler Symptome eine gezielte Therapie und eine bessere Prognose erreicht werden kann.

B METHODEN UND MATERIAL

I. Serologische und immunhistologische Untersuchungsmethoden

Die hier aufgeführten Methoden werden routinemäßig im Immunbiologischen Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München eingesetzt.

1. Antinukleäre Antikörper (ANA)

ANA wurden mit Hilfe zweier verschiedener Methoden nachgewiesen:

a) Indirekte Immunfluoreszenz in Anlehnung an Friou (139): Patientenserum wird in einer Verdünnungsreihe (1:10, 1:50, 1:100, 1:200, 1:400, 1:800, 1:1600) auf Kaninchenlebergefrierschnitte getropft und 30 min. inkubiert. Wässern. Nach Zugabe von Fluorescein-markiertem Antiserum (Ziege) gegen menschliches Ig G(Fa. Hyland) in einer Verdünnung 1:3 nochmalige 15-minütige Inkubation. Wässern. Eindecken in Glycerin-PBS (Phosphat gepuffertes Kochsalz), Verdünnung 1:9. Mikroskopische Betrachtung im Auflichtfluoreszenzmikroskop. Eine Titrierung wurde im allgemeinen erst bei der zweiten und den darauffolgenden Untersuchungen vorgenommen. Es wird zwischen schwach-positiven Reaktionen bei konzentriertem oder 1:10 verdünntem Serum und einer positiven, titrierbaren Reaktion unterschieden.

b) Konsumptionstest nach Steffen (335): Das Antigen (Zellkerne plus Quarz der Fa. Immuno-Diagnostik) wird mit Patientenserum inkubiert. Der sich bei vorhandenen ANA bildende AG-AK-Komplex wird mit Anti-humanglobulin (Kaninchen) bekannter Titerstärke versetzt. Der Komplex aus Ag-Ak-Antihumanglobulin wird abzentrifugiert und der Agglutinationstiter des überstehenden Anti-humanglobulinserums gegen ein Indikatorsystem aus sensibilisierten (anti-D) O Rh-positiven Erythrozyten bestimmt. Die Differenz zum Ausgangstiter wird als Konsumption bezeich-

net. Je geringer der Agglutinationstiter, desto höher liegt der Verbrauch, d.h. desto größer muß die Konzentration an ANA sein, die das Anti-humanglobulin gebunden haben.

Tabelle 1: Bewertung des Konsumptionstests

Konsumption	Antiglobin-Verdünnung				
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
negativ	++++	+++	++	+	+
1fach	++++	+++	++	+	0
2fach	+++	++	+	0	0
3fach	++	+	0	0	0
4fach	+	0	0	0	0
5fach	0	0	0	0	0

0 : keine Agglutination

\+ : schwache Agglutination

++++ : starke Agglutination

1 Titerstufe gilt als Basiskonsumption. Positivität besteht ab 2 Titerstufen. Der Konsumptionstest wurde im Jahr 1976 weniger regelmäßig durchgeführt und ab Januar 77 verlassen, da er keine zusätzliche Information zur Immunfluoreszenz zu bringen schien.

2. DNS-Antikörper

Zum Nachweis von DNS-Antikörpern wurde in der vorliegenden Untersuchung der Ammoniumsulfat-Radioimmunoassay nach Farr verwandt, der als besonders spezifisch gilt (1, 273, 367). Dieses Verfahren beruht auf der Tatsache, daß freie DNS in 50% gesättigter Ammoniumsulfatlösung löslich ist, während DNS:anti-DNS-AK-Komplexe präzipitieren. Patientenserum wird mit ^{14}C-markierter DNS für 16 Std. bei 16°C inkubiert,

und dann die komplexierte DNS mit Ammoniumsulfatlösung gefällt. Die DNS-Bindungskapazität des Serums wird ausgedrückt als Prozentsatz zugegebener Radioaktivität im Präzipitat nach der Formel

$$\text{DNS-BK\%} = 100 \times \frac{P - Ü}{P - U}$$

(P = Präzipitat, Ü = Überstand).
Um Verunreinigungen mit Einzelstrang-DNS zu vermeiden, wurde die kommerziell erhältliche DNS (Fa. Buchler, Braunschweig bzw. Amershain, England) über methylierte Albumin-Kieselguhrsäulen chromatographiert (343). Eine DNS-BK bis 20% gilt als normal, wobei allerdings Werte zwischen 10 - 20% gehäuft bei SLE-Patienten in Remission beobachtet werden.

3. Komplement

Die Konzentrationen von C_3 und C_4 wurden mit Hilfe der radialen Immunodiffusion nach Mancini (234) bestimmt. Patientenserum wird auf quantitativen Immunodiffusionsplatten (Fa.Meloy), die monospezifisches gegen C_3 bzw. C_4 gerichtetes Antiserum (Ziege oder Schaf) enthalten, getropft. Der Durchmesser des sich bildenden Präzipitationsrings ist direkt proportional zur Komplementkonzentration. Als Normalwert gilt für C_3 90 - 250 mg% und für C_4, mit dessen Bestimmung erst im Februar 76 begonnen wurde, 12 - 75 mg%. Die Nachweisgrenze liegt je nach Charge bei 30 - 35 mg% für C_3 und 6 - 8 mg% für C_4.

4. Immunhistologie

Die renale immunhistologische Untersuchung erfolgte über die direkte Immunfluoreszenz. Gefrierschnitte von 4 µm Dicke wurden mit fluorescein-markiertem monospezifischem (Ziege) Antiserum gegen Ig G, Ig M, Ig A, C_3, C_4 und Fibrinogen (Fa. Meloy) versetzt und unter einem Zeiss-Mikroskop mit Auflichtultraviolettbeleuchtung betrachtet.

II. Auswahl des Patientenkollektivs

1. Zusammensetzung des Gesamtkrankenguts

Die SLE-Patienten wurden aus den im Immunbiologischen Labor der I. Medizinischen Klinik der Universität München von Februar 1970 bis einschließlich März 1977 routinemäßig untersuchten Fällen mit positiven Zellkern-Antikörpern ausgewählt. Alle klinischen Angaben stützen sich auf die Auswertung der Kranken - und Ambulanzblätter zahlreicher Kliniken und Kollegen (siehe Anhang). Als positive Zellkern-AK wurde eine DNS-BK $>$ 20% u./o. ANA in der Immunfluoreszenz positiv bzw. Titer $\geq$ 1:50 u./o. mindestens 2fach positiver Konsumptionstest definiert. Es genügte, wenn eine der Bedingungen erfüllt war. Das Krankengut schlüsselte sich nach Überweisungsdiagnose (die in keiner Weise der endgültigen Diagnose entsprechen mußte) folgendermaßen auf (Abb. 1).

Von den insgesamt 447 Patienten mit positiven Zellkern-Antikörpern waren 371 Frauen und 76 Männer, so daß das Geschlechtsverhältnis im Gesamteinsendungsmaterial etwa 5:1 betrug. Der Zuweisungsgrund lautete in 232 Fällen SLE bzw. Verdacht auf SLE oder Kollagenose, in 4 discoider LE, in 51 rheumatoide Arthritis, in 9 Sjögren-Symptom, in 23 Sklerodermie, in 10 Vaskulitis, einschließlich Periarteriitis nodosa und Arteriitis temporalis in jeweils 2 Fällen, in 17 Nephritis, in 6 (Dermato) Myositis und in 54 chronisch-aggressive Hepatitis. Dazu kamen 14 hämatologische Fälle: 1 sideroachrestische Anämie, 1 hämolytische Anämie, 3 Evans-Syndrom, d.h. thrombopenische Purpura kombiniert mit hämolytischer Anämie, 3 Morbus Werlhof, 3 Agranulozytosen. Bei 17 weiteren Patienten handelt es sich um so verschiedene Erkrankungen wie 7 Myokardiopathien, inclusive Postkardiotomie- und Dressler-Syndrom, 4 Lungenfibrosen, 5 neurologische Fälle und 1 Colitis ulcerosa.

DNS-AK, insbesondere in hoher Konzentration, gelten - abgesehen von einigen Fällen mit chronisch-aggressiver Hepatitis- als weitgehend SLE-spezifisch (180,185). Im untersuchten

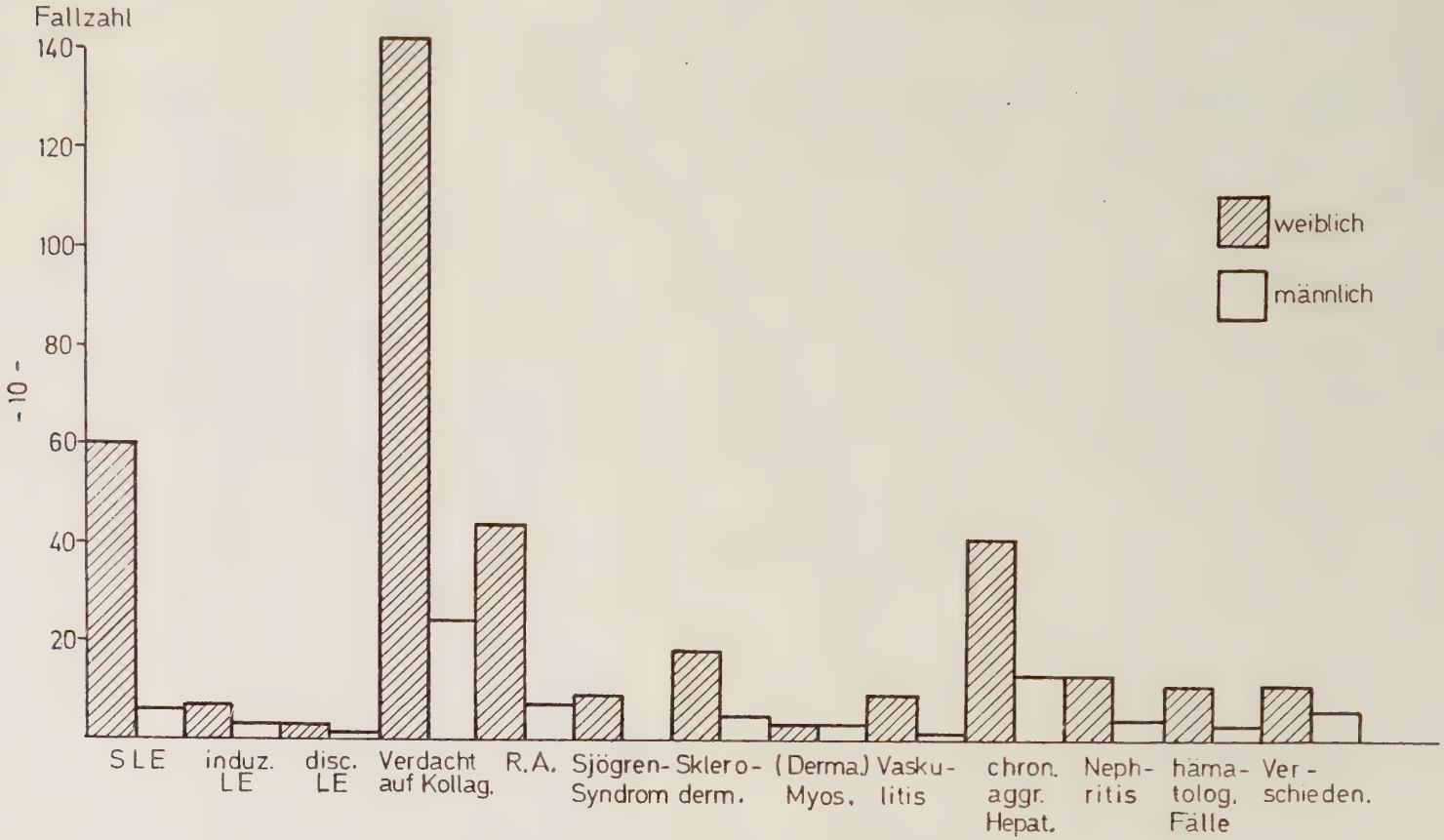


Abb. 1: Zusammensetzung der Patienten mit positiven Zellkern - Antikörpern (nach Überweisungsdiagnosen)

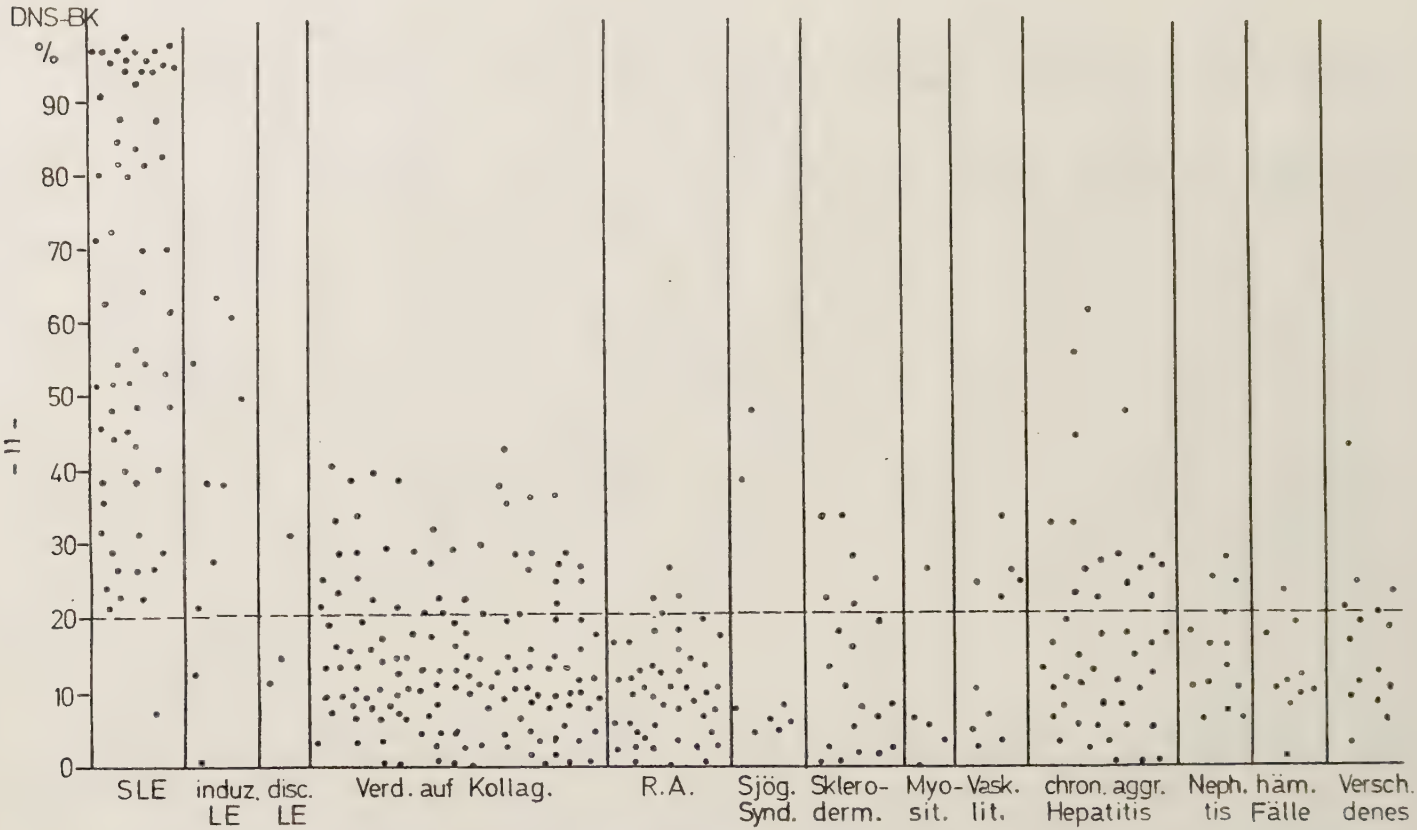


Abb. 2: Maximalwerte der DNS-BK, aufgegliedert nach Überweisungsdiagnosen

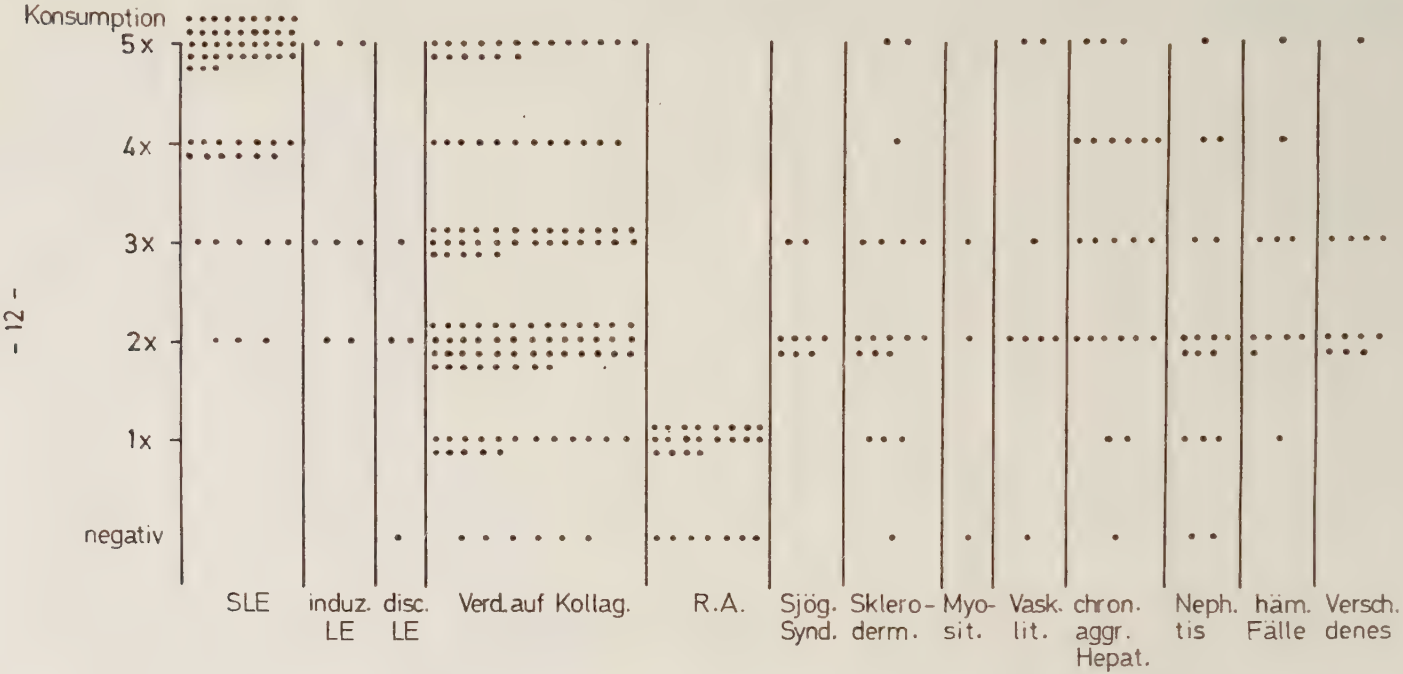


Abb. 3: Antinukleäre Antikörper ; Maximal erreichte Ergebnisse im Konsumptionstest, aufgegliedert nach Überweisungsdiagnosen

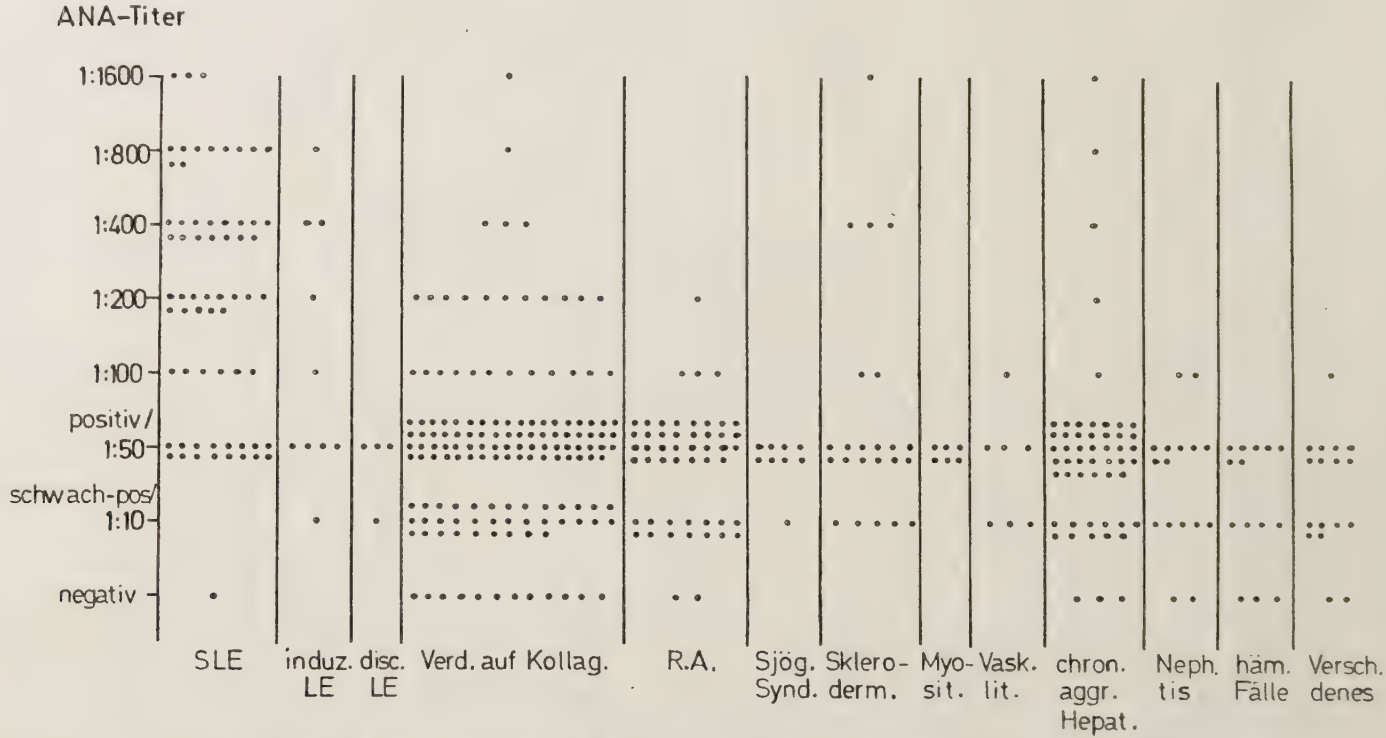


Abb. 4: Antinukleäre Antikörper: Maximal erreichte Titerhöhe in der Immunfluoreszenz, aufgegliedert nach Überweisungsdiagnosen

Krankengut war bei 148 Patienten (= 37,5% von 395 Bestimmungen) eine DNS-BK > 20% nachweisbar (Abb.2). 63 dieser Patienten hatten auf Grund mehrerer Kriterien einen als gesichert geltenden SLE; bei dem Rest (85 = 25,7%) war die Diagnose unklar oder es lag eine andere Erkrankung vor. Eine DNS-BK ≥ 40% zeigten 62 Patienten (15,7%). Bei 49 von ihnen handelte es sich um SLE-Fälle, die übrigen verteilten sich so: 4 medikamentös-induzierte LE, 1 Verdacht auf SLE, 1 Sjögren-Syndrom, 5 chronisch-aggressive Hepatitiden, 1 aplastische Anämie und 1 Myokarditis.
Der Konsumptionstest (Abb. 3) war bei 304 (86,8% von 350 Bestimmungen) mindestens 2fach positiv. 4-5fach positiv fiel er bei 112 Patienten (= 32,0%) aus. Sieht man wieder von den 52 SLE-Patienten mit gleichem Ergebnis ab, so verbleiben noch 60 Fälle (=20,7%) mit anderen Leiden und so auffälliger Konsumption.
Der ANA-Nachweis mit Hilfe der Immunfluoreszenz (Abb. 4) verlief bei 330 (= 74,8% von 441 Bestimmungen) positiv bzw. ≥ 1:50. Hohe Titer ≥1:200 wurden von 73 (= 16,6%) Patienten erreicht, wovon 43 SLE-Fälle waren. Lediglich 30 (= 7,9%) Patienten ohne gesicherten SLE erreichten diese Titerstufe. Im allgemeinen besteht eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen in der Immunfluoreszenz (IF) und im Konsumptionstest (356), wenn auch die IF etwas sensibler zu sein scheint. Positiver ANA-Nachweis in der IF bei negativem Konsumptionstest wurde mit 44 Patienten doppelt so häufig beobachtet wie die umgekehrte Konstellation einer negativen Reaktion in der IF, jedoch mindestens 2fach positiver Konsumption in 22 Fällen. Bei allen 3 Untersuchungen wird deutlich, daß stark pathologische Resultate in den meisten Fällen von SLE-Patienten erhalten werden. Im besonderen Maße gilt das für die DNS-BK. Beim Nachweis von ANA unterscheidet ein Titer ≥ 1 : 200 in der IF besser zwischen SLE und anderen Erkrankungen, als ein 4-5fach positiver Konsumptionstest. Bei 304 Patienten (= 68,0%) wurden alle 3 Untersuchungen durchgeführt. Unter den 95 (= 31,2%) 3fach positiven Fällen waren 55

SLE-Patienten. Eine DNS-BK $>$ 20%, jedoch negative ANA in der IF u./o. Konsumption trat bei 13 Patienten (= 4,3%), darunter 1 SLE auf. Normale DNS-BK, jedoch positive ANA waren bei 196 (= 64,5%), dabei wiederum 1 SLE, zu beobachten. Dieses Ergebnis unterstreicht die im Vergleich zu den ANA wesentlich höhere Spezifität der DNS-AK.
Bei insgesamt 66 Patienten muß auf Grund der klinischen u./o. serologischen Befunde ein SLE angenommen werden. 5 dieser Patienten (4 weiblich, 1 männlich) erfüllten zwar die von der American Rheumatism Association (A.R.A.) bzw. Dubois aufgestellten Kriterien für die Diagnose eines SLE, jedoch war keine Verlaufsbeobachtung möglich. Bei 10 Patienten (9 weiblich, 1 männlich), war nach serologischer Beurteilung bei einer DNS-BK zwischen 49 und 97% und der Einweisungsdiagnose SLE an dem Krankheitsbild kaum zu zweifeln, jedoch kein Krankenblatt verfügbar. 85 weitere Patienten, darunter 34 mit Verdacht auf SLE, zeigten eine DNS-BK $>$ 20%. Abgesehen von 29 Patienten, unter ihnen 4 mit der Vermutungsdiagnose SLE, bei denen das Krankenblatt nicht eingesehen werden konnte, und 16 Fällen mit chronisch-aggressiver Hepatitis wurden sie auf das Zutreffen der A.R.A.-(78) und Dubois-Kriterien (108) hin überprüft. Bei 3 Patientinnen, 1 Fall mit autoptisch gesicherter Sklerodermie und 2 Hydantoin-induzierten LE-Syndromen war dies der Fall. Die beiden letztgenannten Fälle wurden in die Studie mitaufgenommen, die somit 53 Patienten umfaßt. 44 von 114 Patienten mit der Verdachtsdiagnose SLE und DNS-BK $\leq$ 20% bzw. in 6 Fällen unbekannt, erfüllten die Kriterien nicht. Es verblieben noch 88 Patienten mit der SLE-Verdacht und DNS-BK normal bzw. 18mal nicht bestimmt, die auf Grund der geringen Anzahl an serologischen Untersuchungen, die zwischen ein- und dreimal schwankt, nicht beobachtet wurden.
Die Frage, ob es sich bei einem Teil von ihnen und insbesondere auch der 3 Patienten mit M. Werlhof und Evans-Syndrom, bei denen keine Krankengeschichte zur Verfügung stand, um ein Initialstadium oder recht milde Form eines SLE handelt,

bleibt unbeantwortet. Es ist abzuwarten, ob einige unter ihnen im späteren Verlauf noch das Vollbild eines SLE mit deutlichen immunologischen Phänomenen entwickeln.

2. Überprüfung der SLE-Kriterien der American Rheumatism Association am vorliegenden Krankengut

1971 entwickelte die A.R.A. Kriterien zur Klassifikation des SLE (78). Dabei handelte es sich um einen Feldversuch, der viele Behandlungszentren in den USA und Kanada einschloß, wobei der Zeitfaktor keine Rolle spielte, sondern Patienten mit unterschiedlicher Beobachtungsdauer miteinbezogen wurden.
Das Ziel der A.R.A. war nicht so sehr, Kriterien aufzustellen, die der Diagnosefindung helfen sollten, sondern vielmehr, Kriterien festzulegen, die als Grundlage für vergleichende Verlaufsstudien und Untersuchungen über das therapeutische Vorgehen dienen sollten.
Die vorgeschlagenen Kriterien beinhalten 14 Manifestationen. Bei einem SLE-Patienten sollen gleichzeitig oder nacheinander in beliebigem Zeitintervall mindestens 4 von ihnen positiv sein. Sie lauten:

1. Schmetterlingserythem: diffuses Erythem, flach oder erhaben über der Wangenregion, eventuell einseitig
2. Discoider Lupus: leicht erhabene erythematöse Plaques mit festhaftenden Schuppen, follikulärer Hyperkeratose und möglicher zentraler Atrophie an jeder beliebigen Körperstelle
3. Raynaud-Phänomen: in 2 Phasen ablaufende Farbreaktion
4. Alopecie
5. Photosensibilität
6. Orale oder nasopharyngeale Ulcera
7. Arthritis ohne Deformität mit Bewegungsschmerz u./o. Berührungsempfindlichkeit u./o. Gelenkerguß bzw. periartikulärer Weichteilschwellung

8. Chronisch falsch-positive Luesreaktion von mindestens 6monatiger Dauer, verifiziert durch den TPI (Treponemum pallidum Immobilisationstest) bzw. Reiter-Test

9. Proteinurie von mehr als 3,5 g/d

10. Zylindrurie

11. a) Pleuritis: nachgewiesen durch Pleuraschmerz u./o. Reibegeräusch u./o. röntgenologisch sichtbare Pleuraverdickung plus Erguß

u./o. b) Perikarditis: dokumentiert durch EKG-Befund u./o. Reibegeräusch

12. a) Psychose

u./o. b) Krampfanfälle in Abwesenheit von Urämie oder provozierenden Medikamenten

13. a) Hämolytische Anämie

u./o. b) Leukopenie: unter 4000/mm^3 (mindestens zweimal)

u./o. c) Thrombozytopenie: unter 100'000/mm^3

14. LE-Zellen: bei 1 Untersuchung mindestens 2 klassische LE-Zellen oder 1 LE-Zelle bei mehreren Untersuchungen

Da nur ein kleiner Teil der beobachteten Patienten auf LE-Zellen hin getestet wurde, wurde der Punkt 14 insofern modifiziert, als anstelle des LE-Phänomens die DNS-BK > 20% gesetzt wurde.

Tabelle 2: Vergleich der Manifestationshäufigkeit der einzelnen A.R.A.-Kriterien (in Prozent)

	A.R.A.(78) (245 Fälle) %	Lie (224) (47 Fälle) %	eigene Patienten (53 Fälle) %	Fallzahl
1.Schmetterlingserythem	63,7	63,8	45,3	24
2.Discoider Lupus	17,1	10,6	22,6	12
3.Raynaud-Syndrom	20,0	17,0	15,1	8
4.Alopecie	43,3	72,3	17,0	9
5.Photosensibilität	36,7	27,7	25,5	13
6.orale u./o. nasopharyngeale Ulcera	15,1	42,6	3,8	2
7.Arthritis	89,9	93,6	88,7	47
8.falsch-positive Luesreaktion	11,8	12,8	22,2 (von 36)	8
9.Proteinurie > 3,5g/d	19,6	23,4	33,3 (von 51)	17
10.Zylindrurie	47,8	25,5	52,8	28
11.Serositis	60,4	46,8	32,1	17
12.Psychose u./o. Krampfanfälle *1	19,2	8,5	11,3	6
13. hämolytische Anämie u./o. Leukopenie *2 u./o. Thrombopenie *2	39,6	42,6	79,2	42
14. LE-Zellen bzw. DNS-BK > 20%	91,8	72,3	100 (von 51)	51

*1 Krampfanfälle bei Hydantoin-induzierten Fällen sind nicht berücksichtigt.

*2 Ohne gleichzeitige immunosuppressive Therapie

Abgesehen von dem immunologischen Parameter ist bei allen 3 Untersuchungen die Arthritis mit durchschnittlich 90% das häufigste Symptom. Während in unserem Krankengut Alopecie, Schleimhautulcera, Schmetterlingserythem und Serositis erheblich seltener als in den Vergleichsstudien verzeichnet wurden, fielen insbesondere die hämatologischen Befunde mit 79,2% gegenüber etwa 40% deutlich häufiger positiv aus (Tab.2).

Tabelle 3: Vergleich der Häufigkeitsverteilung an erfüllten A.R.A.-Kriterien (in Prozent)

Anzahl der positiven Kriterien	A.R.A. (78) (245 Fälle) %	Lie (224) (47 Fälle) %	eigene Patienten (53 Fälle) %	Fallzahl
1	0	2,0	0	0
2	2,0	2,0	0	0
3	8,2	0	11,3	6
4	11,0	26,5	32,1	17
5	17,6	24,5	15,2	8
6	16,7	22,5	17,0	9
7	13,9	12,3	11,3	6
8	13,5	8,2	9,4	5
9	9,8	0	3,8	2
10	3,7	0	1,0	1
11	2,9	2,0	0	0
12	0,8	0	0	0

6(= 11,3%) der untersuchten Patienten erreichten nicht die geforderte Mindestzahl von 4 Kriterien. Das gleiche gilt für 10,2% der A.R.A.-Testgruppe, wobei 2% sogar nur 2 Kriterien erfüllten. Für etwa 2/3 der Patienten trafen zwischen

4 und 6 Kriterien zu. Das Maximum lag bei 10 Kriterien im Fall 22, im A.R.A.-Kollektiv bei 12 (Tabelle 3).
Der Zeitfaktor spielt in der Beurteilung der A.R.A.-Kriterien eine nicht zu unterschätzende Rolle. Bereits bei der Erstbeobachtung waren bei 29 Patienten (= 54,7%) wenigstens 4 Kriterien zu verzeichnen. Durch zusätzliche anammestische Angaben deckten 4 weitere Patienten die Mindestanzahl ab. Dasselbe war bei 14 Patienten (= 26,4%) während einer 1-9jährigen Beobachtungszeit der Fall. Insgesamt manifestierten sich bei 22 Patienten (= 41,5%) im Laufe von 1 bis zu 12 Jahren zwischen 1 und 5 neue Kriterien, ausgenommen der DNS-BK, die bei 17 Patienten nicht bei der Erstbeobachtung, sondern erst im späteren Verlauf bestimmt wurde.

3. SLE-Kriterien nach Dubois

Die Patienten wurden außerdem gemäß der von Dubois (108) aufgestellten Kriterien, die als Mittel zur Sicherung bzw. zum Ausschluß eines SLE dienen sollen, überprüft. Dubois gewann seine Kriterien im Gegensatz zur A.R.A. nicht aus einer multizentrischen Studie, sondern aus einer einzigen Serie von 520 Fällen. Entsprechend der klinischen Wertigkeit nahm er eine Einteilung in Haupt- und Nebenkriterien vor. Er fordert für einen gesicherten SLE entweder mindestens 4 Haupt- bzw. 3 Haupt- und 2 Nebenkriterien.

Tabelle 4: Vergleich der Manifestationshäufigkeit der einzelnen Hauptkriterien nach Dubois (in Prozent)

	Dubois (108) (520 Fälle) %	eigene Patienten (53 Fälle) %	Fallzahl
1. Typische Hauterscheinungen Schmetterlingserrythem u./o. periunguales o. palmares Erythem u./o. discoider Lupus u./o. lichtsensitive Dermatitis *1 u./o. Abbrechen des Stirnhaars *1	44,2	50,9	27
2. Polyarthritis	92,3	90,6	48
3. Pleuritis u./o. Perikarditis u./o. Myokarditis u./o. Pneumonitis	52,5	35,8	19
4. Raynaud-Syndrom	17,3	15,1	8
5. Nephropathie (v.a.Proteinurie)	55,5	69,8	37
6. Cytoid-bodies (Abwesenheit von Diabetes mellitus o. Hypertonie)	2,6	7,9 (von 38)	3
7. Psychose u./o. objektivierbare ZNS-Erkrankung *2 (Abwesenheit von Urämie oder provozierenden Medikamenten)	27,1	15,1	8
8. chronisch falsch-positive Lues-Reaktion	10,9	22,2 (von 36)	8
9. Thrombozytopenie u./o. hämolytische Anämie	17,8	47,2	
10. ANA in hohem Titer *3	n.b.	83,3 (von 48)	40

* 1. wurde nicht beobachtet

* 2. ausgenommen von Fall 52 und 53 mit Hydantoin-induziertem LE-Syndrom

* 3. Immunfluoreszenz: Titer $\geq$ 1:200 im eigenen Krankengut

Tabelle 5: Vergleich der Manifestationshäufigkeit der einzelnen Nebenkriterien nach Dubois (in Prozent)

	Dubois (108) (520 Fälle) %	eigene Patienten (53 Fälle) %	Fallzahl
1. Fieber unbekannter Ursache $38^{0}C$	83,8	71,7	38
2. Hauterscheinungen: angioneurotisches Ödem u./o. Urtikaria u./o. nicht-thrombozytopenische Purpura u./o. Livido reticularis u./o. Alopecie	n.b.	32,1	17
3. Generalisierte Lymphknotenvergrößerung	34,8	9,4	5
4. Gastrointestinale Symptomatik	53,2	30,2	16
5. Hepatomegalie	22,8	28,3	15
6. Splenomegalie	9,0	21,1	11
7. Polymyositis oder Myalgie	48,2	32,1	17
8. periphere Neuritis	11,7	7,5	4
9. Photosensibilität	32,8	24,5	13
10. Anämie (nicht hämolytisch): HK < 35% *1	48,4	73,6	39
11. Leukopenie < $4000/mm^3$	42,6	64,1	34
12. Hyperglobulinämie >4 g/100 ml *2	32,8	100	53
13. AK gegen Gewebe u./o. Zytoplasma	n.b.	54,5 (von 11)	6
14. Komplementerniedrigung *3	n.b.	79,2	42

Im eigenen Krankengut:

*1 Hb < 12 g%

*2 $alpha_2$-Globuline > 12 rel.% u./o. Gammaglobuline > 20 rel.%

*3 C_3 < 90 mg%

Dubois gibt als 4 zusätzliche Hauptkriterien an:

- Hämatoxylinkörperchen im Biopsiematerial
- periarterielle Fibrose der Milz
- typische Histopathologie der Haut

- Nierenbiopsie: Drahtschlingen, fokale Proliferation, fokale Nekrosen. Diese 4 histologischen Kriterien sollen ausgespart bleiben, da sie nur bei einem relativ kleinen Teil der Patienten erhoben wurden und ihre Miteinbeziehung die Vergleichbarkeit mit den A.R.A -Kriterien, bei denen Biopsiebefunde ausgespart bleiben, einschränken würde.

Bei den Hauptkriterien (Tabelle 4) deckt sich im wesentlichen die Manifestationshäufigkeit mit der der A.R.A.-Kriterien, ausgenommen der Hämatologie, da Dubois die Leukopenie zu den Nebenkriterien rechnet und des weit gefaßten Begriffs der Nephropathie. Die häufigsten Nebenkriterien (Tabelle 5) waren Hyperglobulinämie mit 100%, falls man auch die 4 Patienten mit alleiniger alpha$_2$-Globulinerhöhung berücksichtigt. 29 Patienten (= 54,7%) wiesen nur eine Hypergammaglobulinämie auf, und 20 (= 37,7%) sowohl eine Erhöhung des relativen Anteils der alpha$_2$-, als auch der Gammaglobuline. Es folgen C_3-Erniedrigung mit 79,2% und Fieber mit 71,7%. Auffallend ist das seltene Vorkommen einer generalisierten Adenopathie mit 9,4% im Vergleich zu 34,8% bei Dubois. Insgesamt erfüllten 51 Pat. (= 96,2%) die von Dubois geforderten Kriterien. Während 5 der 6 Patienten, die den A.R.A.-Kriterien nicht genügten, gemäß der Einteilung nach Dubois als SLE anzusehen sind, war es umgekehrt nur 1 Patientin, die zwar die A.R.A.-, jedoch nicht die Dubois-Kriterien aufwies. 1 Patientin (Fall 49) wurde, obwohl während einer 3jährigen Beobachtungsdauer nur 3 A.R.A.- und 2 Haupt- und 7 Nebenkriterien nach Dubois nachzuweisen waren, auf Grund der deutlichen serologischen Hinweise (DNS-BK max. 94%, ANA: Konsumptionstest 5x, IF 1:400, $C_{3min.}$ 50 mg %), daß es sich um einen SLE handelt, in die Studie aufgenommen.

C ALLGEMEINE MERKMALE DES UNTERSUCHTEN PATIENTENKOLLEKTIVS

I. Geschlechtsverteilung

Es ist bekannt, daß der SLE hauptsächlich Frauen im geschlechtsreifen Alter betrifft. Die untersuchte Patientengruppe setzte sich aus 49 Frauen und 4 Männern zusammen, d.h. das Geschlechtsverhältnis betrug etwa 12 : 1, ähnlich wie in zahlreichen anderen Studien.

Tabelle 6: Geschlechtsverteilung beim SLE (mit Literaturvergleich)

Häufigkeit %	Dubois(115) (520 Fälle)	Harvey(171) (138 Fälle)	Larson(215) (200 Fälle)	Shearn(320) (34 Fälle)	eigene Fälle (53)
Frauen	89,1	78	96	91	92,4
Männer	10,9	22	4	9	7,6

Im höheren Lebensalter scheint die Dominanz des weiblichen Geschlechts weniger ausgeprägt zu sein (215,304). Maddock (232) berichtet, daß die Erkrankungsrate bei Männern während des ganzen Lebens etwa konstant bleibt, wohingegen bei Frauen der Schwerpunkt im 2. - 4. Lebensjahrzehnt liegt. Beim kindlichen SLE überwiegen die Mädchen ebenfalls bei weitem (79, 187, 207). Übereinstimmung herrscht in der Annahme einer schlechteren Prognose bei Krankheitsbeginn in der Kindheit (79, 240, 370), während ein SLE im höheren Alter häufig benigner verläuft (133, 369).

II. Altersverteilung

Den Krankheitsbeginn genau festzulegen, fällt häufig schwer. Zwischen ersten Beschwerden und Diagnosestellung vergehen oft mehrere Jahre. Dem wahren Krankheitsverlauf wird man eher gerecht, wenn man die Erstsymptomatik als den Anfang

der Erkrankung ansieht (115, 249). Bei den untersuchten Patienten verstrich zwischen dem Einsetzen von ersten Zeichen und endgültiger Diagnose von weniger als 1 Monat bis zu 21 Jahren, mit einer mittleren Intervalldauer von 6,5 Jahren.

Tabelle 7: Verteilung des Intervalls zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung bei 53 SLE-Patienten

	nicht bekannt	≤1 Mon.	≤1 J.	2-5 J.	6-10 J.	11-15 J.	≥20 J.
Patientenzahl	1	6	10	13	14	6	3
%	1,9	11,3	18,9	24,5	26,4	11,3	5,7

Tabelle 8: Altersverteilung bei Erkrankungsbeginn (mit Literaturvergleich)

	Dubois (115) (520 Fälle)	Harvey (171) (105 Fälle)	eigene Patienten (52 Fälle)	
Jahre	%	%	%	Fallzahl
0-9	3,5	8,3	/	/
10-19	23,0	19,0	25,0	13
20-29	28,4	26,6	15,4	8
30-39	21,8	25,8	34,6	18
40-49	11,0	12,4	19,2	10
50-59	7,1	8,6	5,8	3
60-69	2,9	3,8	/	/
70-79	0,3	/	/	/

Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn lag mit 30,3 Jahren ähnlich wie bei Dubois mit 27,5 und Harvey mit 29 Jahren (Tabelle 8). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 36,8 Jahre mit folgender Verteilung.

Tabelle 9: Altersverteilung bei Diagnosestellung bei 53 SLE-Patienten

	10-19 J.	20-29 J.	30-39 J.	40-49 J.	50-59 J.	60-70 J.
Patienten-zahl	7	10	18	9	5	4
%	13,2	18,9	34,0	17,0	9,4	7,5

III. Initialsymptome

Als Initialsymptome traten bei 25 Patienten (= 48,1%, vergl. Dubois 45,7%, Harvey 47%) arthritische Beschwerden auf. 3 Patienten hatten einen 6 bis 21 Jahre währenden Vorspann eines Lupus Erythematodes discoides integumentalis. Dubois beschreibt einen solchen Übergang in 10,8% seiner 520, Storck (337) in 7,3% seiner 137 Patienten. Fall 4 und 37 (siehe Anhang) zeigten 9 Monate bzw. 1 Jahr vor Diagnosestellung discoide Hautveränderungen, Zeichen wie Abgeschlagenheit und Abmagerung wiesen darauf hin, daß es sich bereits zu diesem Zeitpunkt um einen SLE gehandelt hat. Ebenso deutet bei Patient 35, bei dem sich 4 Jahre vor der Diagnose eines SLE disseminierte discoide Hautläsionen manifestierten, eine seit 10 Jahren bestehende rezidivierende Thrombophlebitis mit Ulcera cruris auf einen systemischen Prozeß hin. Bei 4 Patienten (= 7,5%, Fall 10, 17, 25, 44) stellte eine immunhämolytische Anämie den Vorläufer dar mit einem Intervall zwischen 9 und 15 Jahren (Mittelwert 12,7 J.) bis zum Vollbild eines SLE (105, 351).Bei 3 Patienten (Fall 29, 31, 42) ging eine Pleuritis 1- 13 J. voraus. Seltene Initialsymptome waren in 2 Fällen ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden, die in Fall 40 den Verdacht auf Morbus Crohn nahelegten. Patientin 39 mit 17-jähriger Arthritisvorgeschichte wurde 2 1/2 Jahre als Colitis ulcerosa behandelt. Patientin 13 und 15 wiesen eine seit 3 bzw. 4 Jahren bestehende Anamnese mit

Paraspastik bzw. cerebralen Krampfanfällen auf. Patientin 14 entwickelte im Alter von 10 J. ein nicht näher diagnostiziertes nephrotisches Syndrom mit 7-jähriger Vollremission.
Im Fall 20 lautete die Diagnose seit 7 Jahren chronische Pyelonephritis. Bis zur Erhebung der Serologie blieb in Fall 32 die Differentialdiagnose Dermatomyositis bzw. SLE ungeklärt. Mit einem um 3 Jahre vorausgehenden Raynaud-Phänomen (= 1,9%, vergl. Dubois 1,7%, Harvey 3%) begann in Fall 51 der Krankheitsprozeß. 1 Jahr währende Alopecie bzw. Hemmkörperhämophilie waren in Fall 9 bzw. 46 die Initialmanifestationen.

IV. Beobachtungszeitraum

Während systematische serologische Untersuchungen erst ab Frühjahr 1970 durchgeführt wurden, lagen in 12 Fällen Krankenblätter über stationären Aufenthalt und ambulante Betreuung, die bis zu 9 Jahren zurückreichten, vor. In 9 Fällen, bei denen die klinische Dokumentation nach 1970 einsetzte, hinken die serologischen Daten um 6 Monate bis 4 J. hinterher. In den restlichen 32 Fällen stimmt der Beobachtungsbeginn von Serologie und Klinik mit einer Diskrepanz von maximal 2 Monaten weitgehend überein. Die klinische Beobachtungsdauer schwankt zwischen 3 Wochen und 13 J. (Mittelwert 3,3J.). Serologische Kontrollen wurden über eine Dauer von 2 Wochen bis 7 1/2 J. (Mittelwert 2,6 J.) durchgeführt. Betrachtet man nur den Zeitraum, in dem gleichzeitig klinische und serologische Daten vorliegen, so beträgt dieser im Mittel 2,2 J., wobei er bei 29 Patienten (= 56,9%) 1 Jahr, bei 12 von ihnen (= 23,6%) 3 Jahre überschreitet. Bei 25 Patienten wurden über eine Zeit von 2 Mon.- 9 Jahre (Mittelwert 2,4 J.) ausschließlich klinische Befunde erhoben. Bei 18 Patienten fehlt während 1/4 bis 2 3/4 jähriger (Mittelwert 0,9 J.) serologischer Kontrolle der klinische Status. Von 8 Patienten liegen zwischenzeitlich während einer Remission zwischen 1 1/2 und 5 1/2 Jahren keinerlei Daten vor. Die gesamte Beobachtungs-

dauer, einschließlich der nur teilweise oder unkontrollierten Phasen, variiert zwischen 3 Wochen und 16 J. (Mittelwert 3,8 J.), nur 13 Patienten (= 24,5%), darunter 6 Todesfälle, liegen innerhalb der 1-Jahresgrenze.

V. Häufigkeit klinischer und serologischer Kontrollen

Die Patienten wurden in verschiedenen Münchner Institutionen stationär und ambulant betreut: 28 in der I. und II. Medizinischen Klinik der Universität, 5 in der Medizinischen Poliklinik der Universität; 10 im Städt. Krankenhaus Schwabing, 4 im Städt. Krankenhaus Harlaching, 2 im Städt. Krankenhaus Oberföhrung, 3 im Krankenhaus des 3. Orden und 1 im Krankenhaus Neuwittelsbach. Die klinischen Befunde sind den dort angelegten Krankenblättern entnommen. Die Häufigkeit ambulanter Kontrollen schwankt einmal in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes; aber auch unterschiedliche Handhabung in den einzelnen Kliniken und die Entfernung des Wohnorts des Patienten spielen eine Rolle. Weiterbehandelnde Hausärzte wurden nicht miteinbezogen.Die serologischen Untersuchungen wurden alle zentral an der Medizinischen Universitätsklinik durchgeführt.

1. Klinische Befunde

Die Anzahl der ausgewerteten (bei stationärem Aufenthalt wurden nur die im Abstand von 1-2 Wochen erhobenen Daten in Betracht gezogen) klinischen Befunde, wie Blutbild, Elektrophorese, Kreatinin, Kreatinin-Clearence, Urinstatus, BSG, Temperatur und Organmanifestationen,schwankt zwischen 5 und 51 Erhebungen (Mittelwert 17,7). Tabelle 10 soll einen Überblick über die Häufigkeit der Kontrollen der klinischen Parameter sowohl während Phasen von Krankheitsaktivität, als auch während Remissionszeiten geben.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der klinischen Kontrollen in Akut- und Remissionsphase

Anzahl klinischer Kontrollen	insgesamt Patientenzahl: 53	%	Akutphase Patientenzahl	%	Remission Patientenzahl	%
0			2	3,8	11	20,8
5 x	2	3,8	25	47,2	12	22,6
6 - 10 x	16	30,2	14	26,4	10	18,9
11 - 20 x	18	34,0	10	18,9	14	26,4
21 - 30 x	9	17,0	1	1,9	4	7,5
> 30 x	8	15,1	1	1,9	2	3,8
Spannweite	5 - 51		1 - 31		1 - 47	
Mittelwert	17,7		8,2		12,8	

2 Patientinnen (Fall 24, 28) zeigten keinen schubförmigen Verlauf. 4 Patienten verstarben während der ersten Phase. Von 6 lagen keine Daten aus der postakuten Zeit vor. 26 Patienten (= 49%) wurden in der Remissionsphase mehr oder minder regelmäßig ambulant in kürzeren Intervallen als einem Jahr (18 Fälle bis zu 6 Mon.) durch die behandelnde Klinik überwacht. 11 (= 20,7%) wurden nur zeitweilig kontinuierlich kontrolliert; häufig führte sie erst eine Symptomverschlechterung ins Krankenhaus. Von 4 Patienten liegen ausschließlich Daten von erneuten stationären Aufnahmen vor.

2. Serologische Befunde

Serologische Befunde wurden insgesamt seltener mit einer Schwankungsbreite von 1-63 mal (Mittelwert 9,7) erhoben mit folgender Häufigkeitsverteilung.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der serologischen Untersuchungen

Anzahl serologischer Untersuchungen	1 x	2-5 x	6-10 x	11-20 x	21-30 x	30 x
Patientenzahl	2	23	11	12	3	2
%	3,8	43,4	20,7	22,6	5,7	3,8

Das Kontrollintervall während der Akutphase reichte bei 35 Patienten von 2 - 10 Wochen, meist in angebrachter Weise zwischen 4 - 5 Wochen. 9 Patienten wurden während eines Schubs nur einmal, 9 ausschließlich bei geringer Aktivität kontrolliert.
Bei 26 Patienten wurden in der Remissionsphase relativ regelmäßige Kontrollen im Abstand von 1 Monat bis 1 Jahr (11 Fälle bis zu 6 Mon.) durchgeführt, wobei bei 19 Fällen parallel dazu klinische Daten vorlagen. Bei 6 Patienten (= 11,3%) wurden die serologischen Parameter teils, und bei 2 ausschließlich bei klinischer Exazerbation bestimmt. In 8 Fällen wurde die Serologie unabhängig vom klinischen Status in Intervallen zwischen 1 und 3 Jahren überprüft, wobei 6 Patienten eigens zu dem Zweck einbestellt wurden. Bei 5 Fällen fehlt eine Nachuntersuchung der immunologischen Parameter nach Klinikentlassung, wobei Fall 9 sich bei Abschluß der Studie auf dem Weg der Besserung befand.

3. Weiterer Verlauf der Kontrolle

39 Patienten (= 73,6%) befanden sich nach dem 1. April 77 weiterhin in Kontrolle. 11 verstarben bis zu diesem Zeitpunkt, 13 wurden aus den Augen verloren. Von Fall 10 und 22 wurde ihr wenig später eingetretene Tod bekannt, wobei Patientin 22 bis in die terminale Phase verfolgt wurde.

D KLINISCHE UND SEROLOGISCHE MANIFESTATIONEN .

I. Klinische Symptomatik

Im folgenden Abschnitt soll ein Überblick über die beobachteten klinischen Manifestationen gegeben und ein Vergleich der Häufigkeit der einzelnen Symptome mit einigen repräsentativen Studien angestellt werden. Die Befunde können gleichzeitig oder hintereinander zu irgendeinem Zeitpunkt des Verlaufs aufgetreten sein.

Tabelle 12: Vergleich der Häufigkeiten der klinischen Manifestationen des SLE (in Prozent)

Manifestationen	Dubois(115) (520 Fälle)	Harvey(171) (105 F.)	Shearn(320) (34 F.)	Jessar(188) (44 F.)	Eigene Patienten (53 F.)	
					%	Fallzahl
1. Allgemeinsymptome:						
Fieber	83,6	86	74	100	71,7	38
Appetitlosigkeit	49,0	71	/	/	58,5	31
Gewichtsverlust	51,3	71	100	95	60,4	32
2. Hauterscheinungen:						
alle Formen	71,5	85	91	68	73,6	39
Schmetterlingssystem	36,7	39	/	/	45,3	24
discoider LE	28,6	/	/	/	22,6	12
Purpura, Petechien	19,8	9	15	/	9,4	5
Schleimhautläsion	9,1	14	/	18	9,4	5
Alopecie	21,3	3	/	/	17,0	9
Photosensibilität	32,7	11	58	/	24,5	13

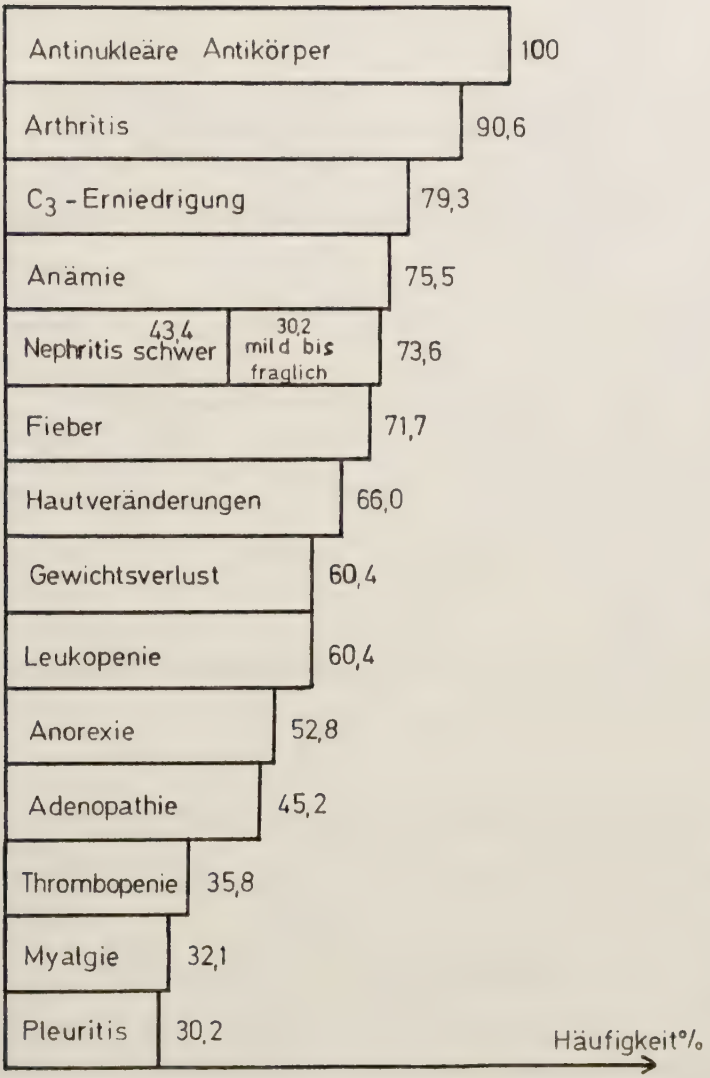


Abb. 5: Häufigste klinische und serologische Befunde bei 53 SLE-Patienten (in Prozent)

Fortsetzung Tabelle 12

	Dubois(115)	Harvey(171)	Shearn(320)	Jessar(188)	Eigene %	Patienten Fallzahl
3. Nephritis:						
alle Formen	46,1	65	62	64	73,6	39
mild	/	39	/	/	30,2	16
mäßig bis schwer	20,0	26	/	/	43,4	23
mit Hypertonie	25,2	14	32	18	35,8	19
4. Serositis:						
Pleuritis-Erguß	45,0	57	24	39	43,4	23
Perikarditis-Erguß	30,5	45	18	23	11,3	6
Ascites	11,3	/	15	/	15,1	8
5. Arthritis:						
alle Formen	91,9	90	86	77	90,6	48
mit Deformität	26,3	27	12	/	1,9	1
6. kardial:						
Cardiomegalie	15,7	15	/	34	40,8 (von 49)	20
Myokarditis	7,8	42 (16 von 38 Autopsien)	21	/	18,9	10
Herzinsuffizienz	5,0	8	21	/	32,1	17
patholog. Herzgeräusche	20,4	44	71	55	50,9	27
Leitungsstörungen	1,1	5	/	/	18,9	10
Libman-Sacks-Endokarditis	/	32 (12 von 38 Autopsien)	/	/	66,7 (4 von 6 Autopsien)	4

Fortsetzung Tabelle 12

	Dubois(115)	Harvey(171)	Shearn(320)	Jessar(188)	Eigene Patienten %	Fallzahl
7. pulmonal:						
Lupus-Pneumonie	0,9	22	/	22	6,1 (von 49)	3
infektiöse Pneumonie	30,9	23	/	/	24,5	13
8. vaskulär:						
Hypertonie	25,2	14	32	18	45,3	24
Raynaud-Syndrom	18,4	10	6	16	15,1	8
9. ZNS:						
Psychose	12,1	19	/	9	15,7	8
Krampfanfälle	13,8	17	15	7	11,3	6
10. oculär:						
Cytoid-bodies	9,6	24	/	/	18,4 (von 38)	7
Konjunktivitis	10,3	5	/	/	11,3	6
11. Myositis-Myalgie	48,2	52	/	/	32,1	17
12. gastrointestinale Symptome	53,2	10	35	22	30,2	16
13. Hepatomegale	23,2	32	44	29	28,3	15
14. Splenomegalie	9,0	15	41	27	21,1	11
15. Adenopathie:						
lokalisiert	23,8	24	68	37	35,8	19
generalisiert	34,8	34			9,4	5

Fortsetzung Tabelle 12

	Dubois(115)	Harvey(171)	Shearn(320)	Jessar(188)	Eigene Patienten %	Eigene Patienten Fallzahl
16. Hämatologie:						
Anämie: Hb < 12g%	56,5	78	97	95	86,8	46
Leukopenie	42,6	/	74	70	64,1*	34
Thrombopenie	6,9	26	31	/	41,5*	22
zirkulierendes Antikoagulans	0,4	2	/	/	3,8	2
falsch-positive Luesreaktion	10,9	15	19	28	15,1 (von 36)	8

*Zytopenien, die auf immunosuppressive Therapie zurückzuführen sind, bleiben unberücksichtigt.

1. Unspezifische Allgemeinsymptome

Unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber bei 38 Pat. (= 71,7%), Appetitlosigkeit bei 31 (= 58,5%), Gewichtsverlust bei 32 (= 60,4%) und Schwächegefühl bei 44 (= 83,0%) können besonders bei Erkrankungsbeginn ganz im Vordergrund stehen und waren auch in den anderen Serien mit ähnlicher Häufigkeit anzutreffen.

2. Hauterscheinungen

Tabelle 13: Vergleich der Häufigkeiten der verschiedenen Hautmanifestationen des SLE (in Prozent)

	Dubois(108) (520 Fälle) %	Eigene Patienten (53 Fälle) %	Eigene Patienten (53 Fälle) Fallzahl
Schmetterlingserythem	36,7	45,3	24
discoider LE	28,6	22,6	12
makulo-papulöse Effloreszenzen	19,0	28,3	15
Livido reticularis	/	11,3	6

Fortsetzung Tabelle 13:

	Dubois(108) (520 Fälle) %	Eigene Patienten (53 Fälle) %	Fallzahl
Purpura, Petechien, Ecchymosen	19,8	9,4	5
Urtikaria, Blasen, Quincke-Ödem	6,9	5,7	3
Palmaerythem	/	5,7	3
Schleimhautulcera, Enanthem	9,1	9,4	5
subcutane Knoten	5,0	7,5	4
Alopecie	21,3	17,0	9
Photosensibilität	32,7	24,5	13

Hautsymptome jeglicher Art wurden bei 39 Patienten (= 73,6%, vergl. Harvey 85%, Dubois 71,5%) gesehen. Das bekannte Schmetterlingserythem, als diffuse, flache oder leicht erhabene Rötung über Wangen und Nase trat bei 24 Patienten (= 45,3%, vergl. Harvey 39%, Dubois 36,7%) entweder vorübergehend während aktiver Phasen oder beständig auf.
12 Patienten (= 22,6%), vergl. Dubois 28,6%) boten discoide Hautveränderungen, die vom Erscheinungsbild her den Hautläsionen des Lupus Erythematodes discoides integumentalis gleichen. Dabei handelt es sich um erythematöse und infiltrierte Plaques mit zentraler Hyperkeratose, die als Schuppen imponiert. 8 Hautbiopsien entsprachen einem discoiden LE, bei zweien war keine eindeutige Diagnose möglich. In Fall 34 verliefen 2 Histologien negativ, wohingegen die immunofluoreszenzmikroskopische Untersuchung sowohl von gesunder, als auch von erkrankter Haut zu einem positiven Resultat führte. Es sei betont, daß nur der systemische LE Immunglobulinablagerungen an der Grenze Dermis - Epidermis auch in scheinbar unbeteiligter Haut aufweist, während sie beim discoiden LE lediglich in den betroffenen Arealen nachzuweisen sind (213, 307, 360). Unspezifische makulo-papulöse Efflorescenzen meist flüchtiger Natur, teils nur im Gesicht, teils disseminiert über den ganzen Körper zeigten 15 Patienten (= 28,3%, vergl. Dubois 19,0%).
Als Zeichen einer kutanen Angiitis wiesen 6 Pat.(= 11,3%)

eine Livido reticularis, d.h. eine ins violette gehende netzförmige Hautzeichnung auf (14,152,365). Purpura, Petechien, Ecchymosen wurden bei 5 Pat. (= 9,4%, vergl. Dubois 19,8%, Harvey 9%) gesehen. 3 der Patientinnen waren thrombopenisch und eine litt an einer Hemmkörperhämologie. Im Fall 33 ohne labor-chemische Auffälligkeiten bzw. Steroidmedikation war die Purpura der Ausdruck einer histologisch gesicherten Vaskulitis.

Urtikaria, Blasen und Quincke-Ödem fielen bei 3 Pat. (= 5,7%, vergl. Dubois 6,9%) auf, wobei zu bemerken ist, daß der Mangel an C_1-Inhibitor, so beim hereditären angioneurotischen Ödem, zur Entwicklung eines SLE prädisponiert (101).

Erythematöse Flecken an der Handinnenfläche mit bevorzugter Lokalisation an Thenar und Hypothenar mit Ähnlichkeit zum Palmarerythem bei Leberzirrhose wurden bei 3 Pat. (= 5,7%) beobachtet (365). Das von Dubois als charakteristisch beschriebene periunguale Erythem wurde bei keinem Patienten im Krankenblatt vermerkt.

Schleimhautmanifestationen in Form von oralen, nasopharyngealen oder vaginalen Enanthemen und Ulcerationen kommen meist in Verbindung mit akuten systematischen Exazerbationen vor. In 5 der beobachteten Fälle (= 9,4%, vergl. Dubois 9,1%, Harvey 14%) traten Läsionen der Wangen- bzw. Gaumenschleimhaut auf. 3 der Patientinnen hatten Leukozytenwerte unter 3000/mm^3, 1 Patientin mit Leukozyten über 6000 mm^3 wurde mit Methotrexat behandelt (95).

4 Pat. (= 7,5%, vergl. Dubois 5%, Harvey 10%) zeigten subkutane Knoten, 3 Patientinnen mit Polyarthritis ohne Deformität an der häufigsten Lokalisation, nämlich der Streckseite des Ellbogengelenks und Fall 30 mit RA-typischem Befund im Gesicht. Der Hinweis von Dubois (108), daß subkutane Knötchen gewöhnlich nur in Verbindung mit RA.-ähnlichen Gelenkveränderungen auftreten, wurde somit nicht bestätigt.

9 Pat. (= 17,0%) klagten über Haarausfall. Die Häufigkeitsangaben in der Literatur schwanken erheblich: Harvey 3%, Dubois 21,3%, Armaz - Cruz 47% (25). Die Alopecie ist häu-

figer diffus als zirkumskript, so auch in unserem Krankengut. Als LE-typisch wird das Abbrechen des Stirnhaars beschrieben (25). Photosensibilität lag bei 13 Pat. (= 24,5%) vor. Auch hier differieren die Ergebnisse bei den verschiedenen Untersuchern deutlich: Harvey 11%, Dubois 32,7%, Shearn 58%. Bei 3 der Patienten verschlechterten sich unter intensiver Sonneneinwirkung nicht nur die Hauterscheinungen, sondern auch die Arthritis und das Allgemeinbefinden.
Auffälligkeiten in der Pigmentation sind relativ häufig. Dubois beobachtete diffuse Hyperpigmentation in 8,4%, Harvey in 11%, lokalisierte Hyperpigmentierung wird von Dubois mit 5,0%, von Armaz-Cruz (25) mit 38%, lokale Depigmentierung mit 4,8% bzw. 10% angegeben. Abgesehen von den Pigmentverschiebungen nach Therapie mit Antimalariamitteln handelt es sich meist um postentzündliche Residuen. In den Krankenblättern des untersuchten Patientenkollektivs wurden keine Angaben zu Pigmentanomalien gemacht.

3. Nephritis

a) Allgemeines:

Die Häufigkeit einer Nierenbeteiligung wird zwischen 46 und 75% angegeben. Sie scheint umso größer zu sein, je intensiver danach auch bioptisch gesucht wird.
Tabelle 14: Vergleich der Häufigkeit einer Nierenbeteiligung beim SLE (in Prozent)

	Gesamtpatientenzahl	% mit Nierenbeteiligung	Nachweis
Dubois (115)	520	46	klinisch
Harvey (171)	105	65	klinisch
Larson (215)	200	75	klinisch
Simenhoff (327)	50	60	klinisch
Soffer (334)	90	62	klinisch
Wilson (363)	52	67	klinisch
Rothfield (301)	52	56	klinisch
Muehrcke (254)	33	70	histologisch
Zweimann (374)	40	65	histologisch
eigene Patienten	53	74/34	klin./histol.

Es hat sich die h i s t o l o g i s c h e Klassifikation fokal und diffus-proliferative und membranöse Glomerulonephritis (GN) durchgesetzt (32,301), wobei die fokale GN weitgehend der Minimalglomerulitis von Pollak (281) entsprechen dürfte. Als Folge der häufiger durchgeführten Nierenbiopsien auch bei asymptomatischen Patienten und der weiteren Verbreitung von Immunfluoreszenz- und Elektronenmikroskopie wurde als weitere Form die mesangiale GN beschrieben (30, 74, 202).

Tabelle 15: Vergleich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen GN-Typen des SLE (in Prozent)

Häufigkeit %	Diffus-prolif.	fokal	mesangial	membranös
Baldwin (30) (100 Fälle)	42	12	13	24
Epstein (66) (47 F.)	66	28	/	6
Ginzler (148) (69 F.)	35	45 (fokal plus mesangial)		20
Mosel-Maroger (251) (112 F.)	54	37	/	9
Pollak (279) (77 F.)	48	42	/	10
Sinniak (313) (56 F.)	61	5	21	13
Striker (338) (50 F.)	64	20	/	16

Zeichen einer Nierenbeteiligung treten in der Mehrzahl der Fälle schon bei Erkrankungsbeginn auf. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer schweren GN im späteren Verlauf soll nach den Angaben mancher Autoren relativ gering sein (31, 301, 329, 334).

Unter mesangialer GN wird eine mesangiale Hyperzellularität und Vermehrung der Matrix verstanden (31,251). Solche Fälle sind entweder klinisch unauffällig oder zeigen eine geringe Proteinurie u./o. Hämaturie (7,31,80).

Bei fokaler GN ist gemeint, daß weniger als 50% der Glomerula betroffen sind (338). Davon zu unterscheiden ist der Begriff segmental, was bedeutet, daß innerhalb eines Glomerulum nur einzelne Schlingen Proliferationen zeigen, wobei auch eine diffuse GN eine segmentale Betonung aufweisen kann. Mäßige Proteinurie, oft in Begleitung von Hämaturie, in etwa 20% geringgradige Niereninsuffizienz, selten nephrotisches Syndrom,sind die klinischen Zeichen einer fokalen GN (32,338). Ausgenommen die Fälle mit Übergang in die diffuse Verlaufsform, was in 8-35% (31, 148, 242, 281, 372) beobachtet wurde, ist die Prognose gut.

Die diffus-proliferative GN, bei der endothelliale und mesangiale Proliferationen immer kombiniert sind und in Abhängigkeit vom Schweregrad extra-kapilläre Halbmondformationen hinzutreten, präsentiert sich in der Mehrzahl der Fälle als nephrotisches Syndrom und endet nach erheblich variierender Verlaufsdauer in der Niereninsuffizienz. Eine Regression zu fokalen und mesangialen Veränderungen wurde unter Steroid-(99,251) und Kombinationstherapie (99,321) beschrieben.

Die membranöse GN imponiert durch eine Verbreiterung der kapillären Basalmembran, die durch sog. Spikes und subepitheliale Ablagerungen entsteht (117, 338). Dieser GN-Typ, der nur ausnahmsweise in die diffus-proliferative Form übergeht, wird fast immer von einem nephrotischen Syndrom begleitet. Das Fortschreiten in die Niereninsuffizienz geschieht nur langsam.

Glomeruläre Sklerose mit allmählicher Progredienz zur terminalen Urämie ist im allgemeinen das Ergebnis vorausgegangener "aktiver" Läsionen (251, 338). Baldwin (30) erwägt in Anbetracht der mehrjährigen Beobachtung von Fällen mit ausschließlicher Sklerose ohne jegliche begleitende proliferative Veränderungen und ohne der Manifestation eines N. S.,daß es sich dabei um eine eigenständige Verlaufsform handeln könnte.

Immunfluoreszenzhistologische Untersuchungen haben gezeigt, daß auch bei lichtmikroskopisch normalem Befund und bei mesangialer GN in den allermeisten Fällen diffuse oder fokale Immunglobulinablagerungen geringen Ausmaßes entlang der Basalmenbran u./o. der mesangialen Region anzutreffen sind. Meist handelt es sich um IgG, bisweilen in Kombination mit Komplement, nur selten Ig M und Ig A. Bei der fokalen GN finden sich neben geringen kapillären, hauptsächlich feingranuläre mesangiale Immunglobulin - und z.T. auch Komplementablagerungen, wobei Ig G wiederum bei weitem dominiert. Bei der diffusen GN ist die Verteilung wesentlich grobgranulärer; Ig M, Ig A und Fibrinogen tritt häufig hinzu. Die membranöse GN zeigt subepitheliale (= epimembranöse) Depots mit Ig G entlang der Basalmembran (5, 252).

Zusätzlich elektronenoptische Studien erbrachten, daß subendotheliale Ablagerungen, die obligat mit starker mesangialer Beteiligung einhergehen, regelmäßig von Zeichen der Krankheitsaktivität begleitet sind. Ihr lichtmikroskopisches Korrelat sind die sog. "Drahtschlingen" (117). Während subendotheliale Ablagerungen therapeutisch relativ gut beeinflußbar erscheinen bzw. ihre Persistenz auf eine Progredienz der GN hinweist, sprechen subepitheliale und intramembranöse Ablagerungen nur wenig auf die Medikation an und können auch während klinisch und histologisch inaktiver Phasen bestehen bleiben (117, 174).

Der nephritische Prozeß beschränkt sich nicht auf die Glomerula. Diffuse oder fokale interstitielle Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen, interstitielle Fibrose, Verdickung der tubulären Basalmembran (TBM), Tubulusatrophie, Immunglobulin- u./o. Komplementablagerungen im Interstitium, an den peritubulären Kapillaren und an der TBM sind beschrieben (54).

Bei etwa 1/5 der Fälle mit fortgeschrittener diffus-proliferativer GN sind Arteriolen und interlobuläre Arterien von einer nekrotisierenden Vaskulitis betroffen. Rapide Progression der Niereninsuffizienz, schwerer Hypertonus, gefolgt von

Herzinsuffizienz und häufig Encephalopathie sind Zeichen eines wahrscheinlich letalen Ausgangs (31).

b) Nierenbeteiligung am untersuchten Patientenkollektiv

39 Patienten (= 73,6%) zeigten zu irgendeinem Zeitpunkt während des Verlaufs einen auffälligen Nierenbefund mit Proteinurie u./o. pathologischem Sediment bzw. eingeschränkter Nierenfunktion. Bei 8 Patienten, davon 4 Proteinurie bis maximal 0,9 g/d, 7 Leukozyturie, 5 Erythrozyturie, 5 Zylindrurie und 1 Niereninsuffizienz mit Kreatinin 3,3 mg %, war dieser Befund nur vorübergehend während akuter Exazerbation in allen Fällen mit Fieber über 38,5 °C nachweisbar. Nach Rothfield (301) und Simenhoff (327) soll hier nicht eine Lupus-Nephritis, sondern eher eine Begleiterscheinung eines "toxischen", febrilen Status vorliegen. In 25 Fällen (= 47,2%) allerdings kann bei uns eine GN angenommen werden. Histologisch gesichert wurde diese 18mal, darunter waren 3 Autopsien. Bei den 7 nicht biopsierten Fällen kann auf Grund des klinischen Befundes, 4 nephrotisches Syndrom, 2 Niereninsuffizienz, Proteinurie und pathologisches Sediment, 1 beständige Proteinurie, Hämaturie, und Leukozyturie mit ziemlicher Sicherheit auf eine GN geschlossen werden. In 3 Fällen mit bei mehrfachen Kontrollen aufgetretener Hämaturie und Leukozyturie, davon in 1 Fall plus intermittierender Proteinurie, ist zwar eine Nephritis wahrscheinlich, sie bleiben jedoch ebenso wie 3 Patienten mit Hochdruckanamnese vor Auftreten der renalen Symptome als nicht sicher beurteilbar ausgeklammert.
Es wird die Ansicht vertreten, daß eine inverse Korrelation zwischen Alter und Schwere, sowie Häufigkeit der Nephritis besteht (262, 334). Bei den 25 sicheren GN-Fällen wurde eine geringe Bevorzugung der jüngeren Jahrgänge gesehen. Während im Gesamtkollektiv 17 (= 31,2%) bei Diagnosestellung weniger als 30 Jahre zählten, waren es bei den Nephritis-Patienten 10 (= 40%). Von diesen 10 jüngeren Patienten verstarben 4; 5 entwickelten ein N.S., 1 Patientin war azotämisch, während

von den 15 über 30-Jährigen 7 letal verliefen, 5 nephrotisch, 1 niereninsuffizient waren und 2 nur geringe Symptome aufwiesen. In 6 Fällen gehörte die Nephritis zur Initialsymptomatik. Davon zeigten 4 bei akutem Beginn ohne Prodomalphase das Vollbild eines SLE, während in 2 Fällen die Nephritis den übrigen SLE-Manifestationen um jeweils 7 Jahre vorausging. Ob es sich bei Patientin 21, die 3 Wochen nach der Geburt ihres 2. Kindes und nach 3-jähriger medikamentfreien Remission 3 Monate nach Interruptio erneut ein nephrotisches Syndrom entwickelte, bereits bei der ersten 4 Jahre zurückliegenden, mit Proteinurie und Ödemen einhergehenden Graviditat um eine Lupus-Nephritis gehandelt hat, bleibt offen. Ähnlich gelagerte Fälle mit Erstmanifestation bzw. Verschlechterung in der Schwangerschaft und insbesondere in der Postpartalperiode sind oft beschrieben (134, 143, 373). Bei den übrigen 19 Patienten schwankt das Intervall zwischen ersten extrarenalen Krankheitszeichen und nephritischer Symptomatik zwischen 6 Monaten und 15 Jahren, mit einem Durchschnitt von 6,7 Jahren.

20 Patienten (= 37,7%) entwickelten ein nephrotisches Syndrom, davon 15 bei Diagnosestellung, 3 innerhalb des ersten Jahres, 1 Patientin 16 Monate und eine weitere Patientin 3 Jahre nach Beginn der Multisystemerkrankung. Bei 14 der Patienten konnte wenigstens einmal eine Remission des N.S. erreicht werden, wobei bei 6 von ihnen eine erneute nephrotische Phase auftrat. In Fall 14 hatte das N.S. remittierenden Charakter mit insgesamt 5 Remissionen; außer im ersten Schub war dabei die Nierenfunktion immer normal. Die maximal gemessene Proteinurie lag bei 7 Patienten 3,0 - 5,0 g/d, bei 8 5,1 - 10,0 g/d und bei 5 über 10 g/d.

3 Patientinnen wiesen ein sog. pseudonephrotisches Syndrom mit normalem Cholesterinspiegel auf. Während Shearn (318) und Muehrcke (255) sich für eine schlechtere Prognose dieser Verlaufsform aussprechen, ist Soffer (334) gegenteiliger Auffassung. Von den beobachteten Patienten verstarb 1 mit Normocholesterinämie und 5 mit Hypercholesterinämie; in einem weiteren Todesfall liegt kein Cholesterinwert vor. Das

Ausmaß der Cholesterinerhöhung ist in den meisten Fällen nicht sehr groß (318). 7 Patienten hatten einen Cholesterinspiegel von 285 - 350 mg%, 5 von 355 - 500 mg% und nur 2 über 500 mg%.

In 15 Fällen war das N.S. mit einer eingeschränkten Nierenfunktion verbunden. Betrachtet man alle 25 Nephritis-Patienten, so war bei 5 das Kreatinin immer normal. In Fall 6 lag es bei Beginn des N.S. im Normbereich. Da die Patientin bei Persistenz des N.S. 6 Monate später nach nur wenigen Stunden Klinikaufenthalt verstarb und sie sich in der Zwischenzeit einer ambulanten Kontrolle entzog, kann wegen mangelnder Daten keine Aussage über die Nierenfunktion gemacht werden. In 6 Fällen normalisierte sich die initial,bei 5 von ihnen gleichzeitig mit einem N.S. bestehende Niereninsuffizienz, die bei 5 ein Kreatinin von 2,0 mg% nicht überschritt, bei Patientin 21 jedoch 6,1 mg% erreichte. Bei 5 dieser Patientinnen blieb die Nierenfunktion über einen Zeitraum von 9 Monaten bis 14 J. (Mittelwert 4,8 J.) intakt. Geringe Azotämie mit Kreatinin 1,3 - 2,0 mg% war bei 7, mäßige mit Kreatinin 2,1 - 4,0 mg% bei 6 und starke mit Kreatinin über 4 mg% bei 6 Patienten nachweisbar. Bei Patientin 22 und 23 trat die Niereninsuffizienz, ebenso wie der Hypertonus erst präterminal nach 12- bzw. 11-jährigem Krankheitsverlauf mit manifester GN auf.

In 6 Fällen war Blutdruck immer normal, darunter auch bei 2 binnen weniger Wochen letal endender mit einer erheblichen Niereninsuffizienz von Kreatinin 4,0 bzw. 7,0 mg%. Bei 5 Patientinnen normalisierte sich die bei N.S., welches bei 4 mit Azotämie einherging, aufgetretene Blutdruckerhöhung, trat jedoch in 2 Fällen bei erneutem N.S. wieder in Erscheinung. Von den insgesamt 19 hypertonen Nephritisfällen war bei 4 die Nierenfunktion normal; 3 von ihnen waren nephrotisch, Patienten 6 litt schon vor Ausbruch des SLE an einer Hypertonie, die mit Hydralazin behandelt wurde.

Der Sedimentbefund war bei allen Patienten auffällig. Bei 24 war eine Mikrohämaturie, ebenfalls bei 24 eine Leukozyturie

und bei 22 eine Zylindrurie nachweisbar. In 5 Fällen war eine zwischen 1/2 und 5 Jahre dauernde Normalisierung, bei 4 davon in Verbindung mit fehlender Proteinurie zu beobachten. Die Aussagekraft der insgesamt 22 an 18 Patienten vorgenommenen bistologischen Untersuchungen, bei denen es sich 19mal um Biopsie- und 3mal um Autopsiematerial handelte, wird durch mehrere Faktoren eingeschränkt:

1. Abgesehen von Fall 15 und 22 fanden keine Mehrfachbiopsien statt.
2. Die Beurteilung erfolgte in den verschiedenen pathologischen Instituten nach uneinheitlicher Klassifikation. Es wurde dennoch versucht, die Ergebnisse gemäß der Baldwin'schen Einteilung (32) zu interpretieren.
3. Die Begutachtungen haben vorwiegend deskriptiven Charakter ohne Quantifizierung der Aktivität.

13 der 15 Patienten wurden innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Nephritis-Symptomatik biopsiert. Lediglich im Fall 14 und 20 verstrichen jeweils 7 Jahre bis zur Biopsie. Bei 9 Patienten erfolgte sie vor Einleitung der Therapie, 2 standen seit 2 Wochen unter hochdosierten Steroiden, 1 seit 1 Monat unter Imurek und 3 seit maximal 3 Monaten unter Steoriden plus Imurek. Bei 14 (= 77,8%) wurde eine diffus-proliferative, davon in 10 Fällen als membrano-proliferative Form diagnostiziert. 3 Patienten (= 16,7%) zeigten eine fokale GN, wobei der autoptische Befund in Fall 6 thrombotisch-nekrotisierende Herdnephritis lautete. Diese Spielart der GN, die neben dem SLE auch bei subacuter bakterieller Endokarditis, Purpura Schönlein-Henoch, Goodpasture-Syndrom, Polyarteriitis-nodosa und Wegener'scher Granulomatose angetroffen wird, kann entweder eine selbständige Form oder das Frühstadium einer rasch-progressiven GN darstellen (75). Patientin 29 wies eine mesangiale GN auf, deren einzige klinische Manifestation eine Mikrohämaturie war. Eine membranöse GN war in keinem Fall nachweisbar. Halbmonde, als Ausdruck extra-kapillärer Proliferationen, waren in 4 Fällen zu beobachten; 3 von ihnen verstarben innerhalb weniger Wochen bis Monate.

Eine immunfluoreszenzhistologische Befundung wurde an 12 Fällen durchgeführt, 11 davon im Immunbiologischen Labor der Münchner Medizinischen Universitätsklinik vom gleichen Untersucher. In Fall 4, einer Autopsie,wurde lediglich Ig G nachgewiesen, ohne daß die Art des Fluoreszenzmusters näher spezifiert wurde. In den übrigen 11 Fällen wurde in unterschiedlichem Grad Ig G, Ig M, Ig A, C_3 und C_4, sowie seltener Fibrinogen nachgewiesen.
Bemerkenswert ist, daß in Fall 20, wo C_3 und C_4 negativ ausfiel, der Serumspiegel von C_3 immer im Normbereich lag, während bei Patientin 11, bei der die Immunglobulinanfärbung nur schwach, die von C_3 und C_4 dagegen sehr deutlich war, C_3 und C_4 im Serum bei 7maliger Kontrolle während 10 Monaten immer erniedrigt war, wobei C_3 unter die Nachweisgrenze von 30 mg% und C_4 unter 8 mg% abfiel.
Eine mesangiale Fluoreszenz bestand bei 9 Fällen, eine kapilläre Ablagerung bei 8 Patienten, davon auch in 2 Fällen mit fokaler GN. Die Immunablagerungen gaben bei 6 Biopsien ein typisches granuläres Bild, bei 3 lagen sehr umfangreiche Depots vor. Bei 6 Patienten, alle mit schwerer diffus-proliferativer GN, waren auch an den Arteriolen Immunglobulinablagerungen sichtbar. Tubuläre Immunablagerungen waren bei 2, interstielle bei 3 Fällen zu verzeichnen. Bei den beiden Patientinnen 13 und 22, bei denen sowohl Glomerula, als auch Arteriolen, Tubuli und Interstium betroffen waren, zeigte die Lichtmikroskopie erhebliche interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie. Patientin 22 verstarb niereninsuffizient bei nicht beherrschbarer Exazerbation; Patientin 13 ist nephrotisch und azotämisch.

Zum Verlauf der histologischen Befunde sind folgende Aussagen möglich: Patientin 15 mit fokaler GN wurde nach 8 Monaten erneut biopsiert. Es wurde eine Aktivitätsabnahme registriert, ohne daß inzwischen eine Therapie erfolgt wäre. Der Urinbefund war zu diesem Zeitpunkt unauffällig. Sie entwickelte, ebenso wie Pat. 16 mit fokaler GN ein NS. Während Fall 16 unter Steroiden und Imurek eine bei Untersuchungsabschluß 2 Jahre währende Vollremission bei normalen Urinbefunden er-

lebt, ist in Fall 15 ebenfalls unter Steroiden und Imurek eine persistierende Restproteinurie nachweisbar. Die Nierenfunktion hat sich jedoch nach geringgradiger Einschränkung während der nephrotischen Phase wieder normalisiert.

Patientin 22 wurde 4mal biopsiert:

1. Biopsie Juli 65: schwere diffuse membrano-proliferative GN, "Drahtschlingen": nephrotisches Syndrom, normale Nierenfunktion.
2. Biopsie August 66 nach 8monatiger Steroid-plus Imurektherapie und anschließender 4monatiger alleiniger Resochinbehandlung: fokale GN bei geringer Proteinurie, Mikrohämaturie, Leukozyturie.
3. Biopsie August 68: inzwischen 8 Monate Imurek plus Resochin, 16 Monate ohne Medikation: Minimalveränderungen, Urinbefund o.b.
4. Biopsie September 76: in den vorausgehenden 2 Monaten 5mal Plasmapherese, zuvor Steroide, Imurek und Methotroxat: schwerste diffuse membrano-proliferative GN, Halbmonde, interstitielle Fibrose, Tubulusatrophie; Immunfluoreszenz: Glomerula, Arteriolen, Tubuli, Interstitium positiv; nephrotisches Syndrom, Azotämie mit Kreatinin 1,6 mg%.

Als weiteres Beispiel für die Rückbildungsmöglichkeit auch schwerster Symptomatik sei Patientin 21 genannt: Die Biopsie ergab eine hochaktive diffuse membrano-proliferative GN, Halbmonde, Hämatoxylinkörperchen, schollige Immunfluoreszenz, Arteriolen jedoch negativ bei N.S. mit Proteinurie bis 13 g/d, Kreatinin 6,1 mg%, Hypertonus; nach 1monatiger Therapie mit hochdosiert Steroiden plus je 1 Woche Endoxan bzw. Methotrexat Normalisierung von Nierenfunktion und Blutdruck. Während 3jähriger Teilremission ohne Medikation persistierende Proteinurie, Mikrohämaturie, Leukozyturie und Zylindrurie.

4. Polyserositis

Pleuritis wurde bei 23 Patienten (= 43,4%) beobachtet, bei 16 (= 30,2%) in Kombination mit Pleuraerguß. Die entsprechenden Zahlen lauten bei Dubois 45 und 30,3% und bei Harvey 56 und 16%. 7mal trat ein Pleuraerguß in Verbindung mit Herzinsuffizienz u./o. nephrotischem Syndrom auf. Generell muß zwischen entzündlichen Pleuraergüssen, die schmerzhaft und gewöhnlich klein sind, und den großen, indolenten Ergüssen bei Hydrops unterschieden werden (220). Die pleuritischen Ergüsse sind in 1/3 bis 1/2 der Fälle bilateral und hinterlassen eine Pleuraverdickung. 6 Patienten, bei denen anamnestisch keine Angaben über eine Pleuritis vorlagen, zeigten röntgenologisch pleuritische Residuen. Perikarditis wurde im Gegensatz zu Shearn mit 18%, Dubois mit 30,5% und Harvey mit 45% nur bei 6 Patienten (= 11,3%) registriert. Davon litt Patientin 29 an einer kymographisch nachgewiesenen Perikarditis constrictiva mit Einflußstauung (368). In 2 Fällen trat ein Perikarderguß bei Herzinsuffizienz bzw. N.S. auf, beide Male kombiniert mit Pleuraerguß und Ascites.
Einen Ascites boten 8 Patienten (= 15,1%, vergl. Dubois 11,3%, Shearn 15%). Nur in einem Fall mit fehlender Herzinsuffizienz und Nephrose kommt eine Serositis als alleinige Ursache in Betracht. Ascites mag darüber hinaus bei akutem Abdomen infolge intestinaler Vaskulitis entstehen (276).

5. Bewegungsapparat

a) Arthritis

Arthritis ist in unserem Krankenkollektiv mit 48 Patienten (= 90,6%) das häufigste Symptom. Harvey 90%, Dubois 91,9% und Shearn 86% geben ähnliche Zahlen an. Die häufigste Form ist eine migratorische Polyarthritis mit bevorzugtem Befall der Metakarpophalangeal-, proximalen Interphalangeal-, Hand-, Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Charakteristikum ist zum einen die Diskrepanz zwischen der Schwere der Beschwerden und der geringen klinischen Zeichen anzusehen, wenn

auch in einigen Fällen Rötung, Schwellung und Überwärmung der Gelenke auftritt, zum anderen die große Variabilität der Symptomatik zu verschiedenen Zeiten. Morgensteifigkeit kann nicht nur auf eine R.A., sondern auch auf einen SLE hindeuten, wie Dubois bei 45,7% zeigt. Eine zweite Form ist eine deformierende Arthritis mit willkürlicher Korrigierbarkeit der Deformität (ähnlich einer postrheumatischen Jaccoud's Arthropathie) und fehlenden röntgenologischen Veränderungen (216, 305). Keiner der beobachteten Patienten entsprach diesem Typ. Als dritte Variante kommt ein R.A.-ähnliches Bild mit persistierender Deformität und typischen röntgenologischen Zeichen in Frage (260). Während diese Form im untersuchten Krankengut nur 1mal (= 1,9%) auftrat, verzeichnet sie Dubois in 35% und Armaz-Cruz (25) in 22%.

Eine 52-jährige Patientin (Fall 30) entwickelte nach dem Vollbild einer R.A. mit Subluxationen, Ankylosierung und subchondralen Zysten mit einer Dauer von 20 Jahren die Symptomatik eines SLE mit histologisch gesichertem discoidem LE, Pleuritis, Ulcus cruris, Fieber, Leukopenie, DNS-BK 80%, IF 1:400, C_3 50 mg %, RF positiv, Gamma-globuline 50 rel.%.

Es sind mehrere Patienten mit einem derartigen Überlappungssyndrom beschrieben, wobei das Intervall vom Beginn der R.A. bis zum Ausbruch der Multisystemerkrankung bis zu 31 J. betrug (34, 39, 196). Es erhebt sich die Frage, ob es sich um die Koexistenz zweier verschiedener Krankheitsbilder oder aber um einen gleichartigen zugrundeliegenden Prozeß, nämlich eine Vaskulitis mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad handelt. Als Argument für die zweite Hypothese sind die Ulcera cruris zu sehen, an denen auch die eben beschriebene Patientin litt,und die gehäuft bei beiden Erkrankungen beobachtet werden (17, 44). Als Besonderheit entwickelte diese Patientin eine septische Arthritis (284) mit unbekannter Infektionsquelle. Prädisponierend mögen die Therapie mit Steroiden (5 mg/d) und als lokaler Faktor die Synovitis gewirkt haben. Die Patientin überstand die Infektion nach Absetzen der Steroide und unter Antibiotika.

b.) Myositis

Über Myalgien klagten 17 Patienten (= 32,1%, vergl. Harvey 52%, Dubois 48,2%). In 5 Fällen wurden für eine Myositis typische EMGs abgeleitet, in einem Fall mit starker Muskelschwäche der unteren Extremitäten und CPK-Erhöhung in Kombination mit Zeichen für einen neurogenen Umbau. Da bei diesem Patienten eine 4jährige Chloroquintherapie bereits 3 Jahre zurücklag, ist eher anzunehmen, daß die Neuromyopathie SLE- als Chloroquin - bedingt ist (37, 358). Muskelbiopsien können sowohl den Typ einer interstitiellen Myositis mit Angiitis und Einzelfaserdegeneration (123, 355) als auch einer vakuolären Myopathie (267, 324), wie sie auch unter Steroid- und Chloroquintherapie gesehen wird, zeigen. Von 3 durchgeführten Biopsien erbrachte 1 den Befund einer Myositis, 2 waren unauffällig, 1 trotz pathologischem EMG, die andere bei positiven AK gegen Skelettmuskulatur.

6. Kardiale Symptomatik

Kardiale Veränderungen wurden in verschiedenen Untersuchungen (55, 171, 319) zwischen 52 und 89%, im vorliegenden Krankengut bei 30 Patienten (= 56,6%) festgestellt. Cardiomegalie tritt meist als Folge von Myokarditis, kongestiver Herzinsuffizienz und Hypertonus auf. Sie wurde mit 20 Patienten (= 40,8% von 49) zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf wesentlich häufiger als bei Harvey mit 15% und Dubois mit 15,7 und etwa gleich häufig wie bei Jessar (188) mit 34% registriert. Bei 10 Patienten mag die Hypertonie die wesentliche Ursache für die Herzvergrößerung gewesen sein.
Eine Form von Myokardiopathie wurde bei 12 Pat. (= 22,6%) beobachtet. In Fall 42 und 51 war die Myokarditis ein akutes Ereignis von wenigen Wochen Dauer und vollständiger Remission. In Fall 4 handelt es sich wahrscheinlich um einen rheumatischen Herzfehler und bei der 69jährigen Patientin mit Hydantoin-induziertem LE um ein arteriosklerotisch bedingtes Herzleiden. 7 Patienten litten beständig an einer Herzinsuffizienz, für die bei normalem Blutdruck am ehesten eine myokar-

ditische Beteiligung des SLE angenommen werden kann. Bei 5 von ihnen waren pathologische Herzgeräusche, bei 2 Rhythmusstörungen und bei 2 Leitungsstörungen nachweisbar. Während Dubois klinisch eine Myokarditis nur in 7,5% sah, liegen die autoptisch gesicherten Befunde erheblich höher: Harvey 16 von 38 Autopsien, Shearn (319) 8 von 16, Griffith (159) 14 von 18.

Libman-Sacks Endokarditis, als atypische verruköse Endokarditis, die sich nicht nur auf die Klappen beschränkt, sondern auch das murale Endokardium, insbesondere auch des rechten Herzens miteinbezieht, wurde in 4 von 6 Autopsien beobachtet. Die vergleichenden Daten von Harvey hierzu sind 12 von 38, Shearn (319) 4 von 16, Bridgen (55) 17 von 23 Autopsien.

7. Pulmonale Veränderungen

Die Bewertung von pulmonalen Symptomen gestaltet sich äußerst schwierig. Die Diagnose Lupus-Pneumonie darf nur nach Ausschluß von Infektion, Lungenstauung bei Linksherzinsuffizienz und urämischen Lungenödem gestellt werden (220). Unspezifische Bronchopneumonie trat bei 13 Patienten (= 24,5%), wie auch bei Purnell (283) und Harvey mit 23% und Dubois mit 30,9% als häufigste Veränderung auf.

Eine Lupus-Pneumonie, die als fleckiges, kleinknotiges oder miliares Infiltrat beschrieben wird (10,220), war bei 3 Patienten (= 6,1% von 49, vergl, Dubois 0,9%, Harvey 22%, Alarcon-Segovia (10) in 15% anzunehmen. Als typisch wird die Diskrepanz zwischen den ausgeprägten röntgenologischen Befunden und der geringfügigen klinischen Symptomatik hingestellt (10, 183).

Bei 11 Patienten waren fibrotische Veränderungen nachweisbar. Nach Ausschluß von 7 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz und 1 Patientin, bei der sich die Lungenfibrose unter Chlorambucilltherapie (129) entwickelte, verbleiben 4 Patienten (= 8,1%), bei denen der SLE als Ursache für die Fibrose in Frage kommt. 3 der Patienten waren beschwerdefrei, während Patientin 51 mit herabgesetzter Diffusionskapazität unter

Dyspnoe und Zyanose litt. Diese Patientin wies einen positiven Röntgenbefund auf; es sind jedoch auch Fälle mit restriktiver Ventilationsstörung und unauffälligem Röntgenbild beschrieben (150, 158, 211).
Bulgrim (59) betont, daß beim gleichen Patienten häufig pleurale, pulmonale und kardiale Symptome zusammen auftreten und daß, wenn alle 3 Systeme befallen sind, die Tendenz zu raschen Veränderungen von Herzgröße und Ausmaß des Pleuraergusses viel größer ist, als wenn nur ein intrathorakales Organ betroffen ist. In Tabelle 16 werden sämtliche röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen in den jeweiligen Organen berücksichtigt, gleichgültig, ob SLE-typisch oder nicht, ob primär LE-bedingt oder Sekundärphänomene. Auch pleuritische Residuen ohne entsprechende anamnestische Angaben werden miteinbezogen.

Tabelle 16: Vergleich der Häufigkeiten von röntgenologisch nachweisbaren pleuralen, pulmonalen und cardialen Veränderungen (in Prozent)

Häufigkeit in %	Gould (156) (100 Fälle)	Moersch (248) (32 Fälle)	Bulgrim (59) (207 Fälle)	eigene Patienten (49 Fälle)
Pleura	74,0	19,2	35,3	44,9
Lunge	50,0	34,6	12,6	55,1
Herz	53,0	/	37,1	46,9
unauffällig	/	34,6	46,5	24,5

Auffällig ist, daß in der eigenen Serie die Anzahl an Patienten, bei denen alle 3 Organe entweder gleichzeitig oder sukzessiv betroffen waren mit 30,6% (Tabelle 17), wesentlich höher liegt als bei Bulgrim mit 2,8%, und daß 9 der 15 Fälle mit multiplen intrathorakalen Veränderungen letal verliefen.

Tabelle 17: Röntgen-Thoraxbefund : Häufigkeit von pleuralen, pulmonalen und kardialen Veränderungen allein oder in Kombination (in Prozent)

	Bulgrim(59) (207 Fälle)	eigene Patienten (49 Fälle)	
		%	Fallzahl
unauffällig	46,5	24,5	12
patholog. Befund insgesamt	53,5	75,5	37
Pleura + Lunge + Herz	2,8	30,6	15
Pleura + Lunge	1,4	8,2	4
Pleura + Herz	16,4	4,1	2
Lunge + Herz	3,4	6,1	3
nur Pleura	12,6	8,2	4
nur Lunge	4,8	12,2	6
nur Herz	12,1	6,1	3

8. Vaskuläre Phänomene

a.) Hypertonus

Häufig sind cardio-pulmonale Erscheinungen bedingt durch einen Hypertonus. Die Angaben über einen ständig oder zeitweilig erhöhten Blutdruck größer 140/90 mm Hg schwanken zwischen 8% bei Armaz-Cruz (25) und 43% bei Bridgen (55) mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von etwa 20% (115, 159, 171,188). Im untersuchten Krankengut war in 24 Fällen (= 45,3%) eine Hypertonie nachweisbar. In 2 Fällen bestanden keine Anzeichen für eine Nierenerkrankung. Patientin 6 litt schon vor Ausbruch des SLE an einer Hypertonie, die mit Hydralazin behandelt wurde und bei fortbestehender Blutdruckerhöhung unter nephrotischem Verlauf innerhalb von 1 1/2 Jahren zum Tode führte. Bei 3 Patienten blieb ungeklärt, ob die geringgradig eingeschränkte Nierenfunktion und Proteinurie als Folge der Hypertonie oder als Ausdruck einer Glomerulonephritis anzusehen ist. In Übereinstimmung mit Kong (206) und Bridgen (55) lag

in der Mehrzahl, nämlich 17 Fällen (= 73,9%) eine Glomerulonephritis vor. Andererseits waren 6 Patienten mit eindeutiger GN normoton. In 6 Fällen war der Hypertonus schwer mit diastolischen Werten von 130 mm Hg oder darüber.

b.) Raynaud-Syndrom

Das Raynaud-Phänomen, das bei 8 Patienten (= 15,1%, vergl. Harvey 10%, Dubois 18,4%, Jessar 16%) beobachtet wurde, ist nicht pathognomonisch für den SLE, sondern wird insbesondere auch bei Sklerodermie und Dermatomyositis gesehen (93). In Fall 51 ging es den anderen Zeichen als Initialsymptom um 2 Jahre voraus. Auch Patientin 53 mit Hydantoin-induziertem LE zeichnete sich durch ein Raynaud-Phänomen aus.

c.) Periphere Vaskulitis

Der SLE stellt eine generalisierte Vaskulitis dar, die sich auch an den peripheren Gefäßen mit Extremitätengangrän (112), ischämischen Ulcera (44), Thrombophlebitis (268) und Erythermalgia (11) manifestieren kann. 3 Patientinnen litten an Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten mit Claudicatio. Bei einer 60-jährigen Patientin (Fall 49), die auch Angina pectoris-Anfälle und eine Episode von kurzfristiger Bewußtlosigkeit angab, ist eine arteriosklerotische Genese wahrscheinlich. Bei einer 38-jährigen Patientin (Fall 19), die darüberhinaus über Stenokardien klagte,und einer 48-jährigen mit zusätzlichem rezidivierenden Thrombophlebitiden kann ein angiitischer Prozeß eine Rolle spielen. Es bleibt offen, ob Patientin 19 an einer Koronararteriitis leidet (175). Das relativ jugendliche Alter und die Tatsache, daß die stenokardischen Beschwerden bereits vor Beginn der Steroidtherapie, welche die Arteriosklerose beschleunigt (60) einsetzten, deuten darauf hin. Bei Patientin 4, die bei Mitralinsuffizienz als Folge eines rheumatischen Fiebers, Niereninsuffizienz und Hypertonie im Alter von 58 Jahren an einem Myokardinfarkt verstarb, ergab - wie zu erwarten - die Autopsie keinen Hinweis auf eine Koronararteriitis.

Thrombophlebitis als Zeichen dafür, daß auch der venöse Schenkel am entzündlichen Geschehen teilnimmt, wurde bei 15 Patienten (= 28,3%) beobachtet, bei Peck (268) in 12,2% von 114 Fällen. Bei 5 trat sie rezidivierend, davon bei 3 in Verbindung mut Ulcus cruris auf. 2 Patienten entwickelten Ulcera cruris ohne begleitende Phlebitis und Patientin 14 Nekrosen an den Fingerspitzen im Zusammenbang mit einer Exazerbation als Ausdruck einer Endarteriitis.

9. Neuro-psychiatrische Symptomatik

a.) Allgemeines

Die neuro-psychiatrischen Manifestationen des SLE sind sehr vielgestaltig. Bei den psychischen Auffälligkeiten ist zu unterscheiden einerseits zwischen einem organischen Psychosyndrom, das einhergehen kann mit Beeinträchtigung der Wahrnehmung, der Orientierung, des Gedächtnisses, der Urteilsfähigkeit und der intellektuellen Funktionen, und bei akutem Beginn meist delirant, bei chronischem hingegen kataton oder paranoid verläuft, und andererseits den affektiven oder funktionellen Störungen, wie Angst und Depression (201, 261). Neurologisch sind Krampfanfälle, meist vom Typ des Grand Mal, das häufigste Symptom. Sie treten sowohl initial, als auch als einmaliges Ereignis oder wiederkehrend im Verlauf oder präterminal auf (189). Neuropathien, die entweder die peripheren oder Hirnnerven betreffen, sind häufig sensibel betont (29, 223); daneben gibt es seltener den Typ der rein motorischen Mononeuritis multiplex (115) und der akut aufsteigenden Landry'schen Paralyse mit Guillain-Barré-Syndrom (151). Zur Prognose ist zu sagen, daß ZNS-Manifestationen nach der Niereninsuffizienz die zweithäufigste Todesursache darstellen (116). Die insgesamt schlechte Prognose, wobei jedoch Krampfanfälle und affektive Psychosen günstiger zu werten sind als Hirnnervenausfälle, Paralysen, extrapyramidal-motorische Störungen und organische Psychosyndrome (124),erklärt sich nicht allein durch die ZNS-Erkrankung, sondern auch damit, daß eine positive Korrelation zwischen ZNS-Lupus und

Schwere der Glomerulonephritis besteht (146,189).
Schwer zu unterscheiden von zerebraler Vaskulitis sind bisweilen solche neuro-psychiatrischen Störungen, die sekundär als Folge der Erkrankung anderer Systeme zustande kommen. Genannt seien Urämie, Elektrolytstörungen und Hypertonie, die eine hypertensive Encephalopathie bzw. einen zerebrovaskulären Insult nach sich ziehen kann, des weiteren zu intrazerebralen Hämorrhagien prädisponierende Gerinnungsstörungen. Für einen Teil der Symptomatik kann die Therapie verantwortlich sein: Thrombozytopenie unter Zytostatika mag ursächlich für eine Hirnblutung sein. Steroide und Immunosuppressiva begünstigen das Auftreten von bakteriellen und Pilz-, besonders Cryptokokkusmengitiden (115). Erwähnenswert sind ferner die unter Immunosuppression gehäuft beobachteten malignen Lymphone, einschließlich intrazerebraler (227). Corticosteroide und Antimalariamittel stehen abgesehen von der seltenen Provokation von Krampfanfällen (106) in der Differentialdiagnose von psychotischen Symptomen zur Debatte.

b.) Neuro-psychiatrische Manifestationen im untersuchten Krankengut

Tabelle 18: Vergleich der Häufigkeiten der neuro-psychiatrischen Manifestationen des SLE (in Prozent)

	Estes (124) (150E)	Dubois (115) (520 P.)	Harvey (171) (105 F.)	Fernandez-Hirlibey (130) (120 Fälle)	Clark (76) (100 F.)	eigene Patienten %	eigene Patienten Fallzahl
kumulative neuro-psychiatrische Beteiligung	59	25,5	37	29	28	27,4	14
Psychosyndrome	42	12,1	19	10	17	15,1	8
Krampfanfälle	26	13,8	17	10	14	11,8	6 *
Neuropathie	12	11,7	/	8	4	3,9	2
zentrale Lähmungen	5	/	2	2	8	3,9	2
extrapyramidalmotorische Störungen	5	/	/	3	3	2,0	1

*2 Hydantoin-induzierte Fälle wurden nicht berücksichtigt.

Neuro-psychiatrische Auffälligkeiten irgendeiner Art wurden ohne Berücksichtigung der beiden Fälle mit Hydantoin-induziertem LE bei 14 Patienten (= 27,4%) unseres Krankengutes mit ähnlicher Häufigkeit wie in der Serie von Fernandez-Hirlibey (130) mit 29%, Clark (76) mit 28% und Dubois (115) mit 25,5% beobachtet (Tabelle 18).

Akute Psychosen entwickelten 6 Patienten (= 11,8%). 5 von ihnen standen unter hochdosierter Steroidtherapie von 50-100 mg/d Prednison-äquivalent, wobei die Symptomatik innerhalb 1-3 Wochen nach Therapiebeginn auftrat und sich bei weitergeführter Medikation bzw. in einem Fall 1wöchiger Steroidpause in allen Fällen innerhalb 1 Woche zurückbildete. Bei allen manifestierte sich das Psychosyndrom während klinisch hochaktiver Phasen, in 4 davon bei Diagnosestellung. In 5 Fällen boten sie ein delirantes Zustandsbild und legten damit die Vermutung nahe, daß es sich um einen ZNS-Lupus handele, während in Fall 9 die affektiven Störungen eher als Cortisonpsychose zu interpretieren sind.

Krampfanfälle erlitten 6 Patienten (= 11,8%; vergl.Dubois 13,8%, Clark 14%). Rezidivierende Grand Mal-Anfälle gingen bei Fall 15 dem SLE-Vollbild um 4 Jahre voraus. Dieselbe Patientin entwickelte 3 Monate vor Diagnosestellung eine Chorea (100, 157). Bei Patientin 3 mit einem Anfall unter Hämodialyse sind möglicherweise die Urämie und Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts ursächlich. In Fall 31 folgte ein Krampfanfall einem Steroidabsetzversuch. Patientin 50 erlebte bei klinischer Exazerbation einen singulären Anfall. Bei Patienten 25 stellten sich nach 7-jähriger Vorgeschichte mit hämolytischer Anämie Grand Mal-Anfälle ein, die über einen Zeitraum von 7 Jahren gehäuft auftraten. Bereits 2 Jahre vor Anfallsbeginn registrierte die Patientin psychische Auffälligkeiten, wie Merk- und Konzentrationsschwäche. Patientin 22 machte 1 Tag vor ihrem Tod bei bestehender Niereninsuffizienz und Hypertonie einen Anfall durch.

Diese Patientin bot eine vielfältige neurologische Symptomatik:

1966, 1 Jahr nach Diagnosestellung, manifestierte sich eine sensible Polyneuropathie (herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeit). Zu dieser Zeit waren schon diskrete Pyramidenbahnzeichen mit positivem Babinski und Fehlen der Bauchhautreflexe nachweisbar. 1972 entwickelte sich 10 Tage nach einer Pockenwiederimpfung ein Multiple Sklerose-ähnliches Krankheitsbild: spastische Hemi- bzw. Paraparese mit wechselnder Seitenbetonung, Hemihypästhesie und Hemihypalgesie, gestörte Tiefensensibilität beidseits, linksbetonte Peroneusparese, Kleinhirnzeichen, wie Intentionstremor, Ataxie, Koordinationsstörungen, Bradydiadochokinese, Harninkontinenz, Periphlebitis retinae, im Liquor Gammaglobulinerhöhung bei normalem Gesamteiweiß, ANA im Liquor negativ, EEG war zu diesem Zeitpunkt unauffällig. Bis zum Tod 1977 bestand der neurologische Befund weitgehend unverändert fort.

Die Symptomatik bei Patientin 13 unterscheidet sich vom vorhergehenden Fall hauptsächlich durch die Miteinbeziehung der Hirnnerven und der klaren Seitenbetonung. Hemiataxie links, linksbetonte Paraspastik, gestörte Tiefensensibilität links, linksbetonte Dysdiadochokinese, dissoziierter Nystagmus, Facialisparese links (EMG: neurogener Umbau), Sehstörung links, Geschmacksstörung, Dysarthrie; Gammaglobulinerhöhung im Liquor, EEG normal.

Bei Patientin 20 waren diskrete neurologische Befunde, wie positiver Babinski und Hyperreflexie, als Ausdruck einer Pyramidenbahnläsion nachweisbar. Das Perfusionsszintigramm ergab einen verminderten zerebralen Blutfluß. Das EEG war grenzwertig. Sie klagte über Kopfschmerz und Drehschwindel, wobei Tan (344) den Kopfschmerz als wichtiges und z.T. alleiniges Zeichen eines ZNS-Lupus hervorhebt. Ebenso wie die bereits beschriebene Patientin 25 gab sie Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche an und erschien verlangsamt als Hinweis auf ein organisches Psychosyndrom.

3 Patientinnen (Fall 10, 11, 22) waren psychisch insofern auffällig, daß sie unter Depression und Angstzuständen bzw. raschen Stimmungsschwankungen litten. Man kann dies sowohl als

Folge der Steroidmedikation, als auch als Reaktion auf die schwere Erkrankung bzw. als Akzentuierung der prämorbiden Persönlichkeit interpretieren, ohne ihm den Stellenwert eines Psychosyndroms beizumessen.
Bei 9 der 14 Patienten mit neuro-psychiatrischen Symptomen wurde ein-oder mehrmals ein EEG abgeleitet mit folgendem Ergebnis:1mal unauffällig, 2mal Grenzbefund, 5mal Allgemeinveränderungen, davon in 2 Fällen in Verbindung mit Hypertonie, 1 Herdbefund in einem Fall mit Krampfanfällen. 66,7% sind somit pathologisch, ähnlich wie in der Serie von Gibson (146) mit 84%, Tan (344) mit 80% und Feinglass (127) mit 71%, wenn auch keine enge Korrelation zwischen klinischem und EEG-Befund besteht.

10. Okuläre Veränderungen

Am Augenhintergrund sind, abgesehen von hochdruckbedingten Veränderungen, Hämorrhagien, retinaler Arteriitis und Phlebitis, cottonwool-ähnliche Exsudate, sog. cytoid-bodies beachtenswert (47). Sie sind nicht pathognomisch für den SLE, sondern werden auch bei hypertensiver und diabetischer Retinopathie, bakterieller Endokarditis, Leukämie, Karzinomatose, Dermatomyositis, Sklerodermie und Polyarteriitis nodosa beobachtet (77, 192). Im untersuchten Krankengut wurde in 38 Fällen eine Augenspiegelung vorgenommen und in 7 Fällen (= 18,4%, vergl. Harvey 24%, Dubois 9,6%) cytoid-bodies entdeckt. Bei 4 der Patienten bestand gleichzeitig ein Hypertonus.

Als weitere Augensymptome seien Konjunktivitis in 6 Fällen (= 11,3%, vergl. Harvey 5%, Dubois 10,3%), Episkleritis und Iritis in je 1 Fall erwähnt. Patientin 51 litt an einem Sjögren-Mikulicz-Syndrom mit Keratatokonjunktivitis sicca und Parotischwellung (38, 48).

11. Gastro-intestinale Symptomatik

Gastro-intestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und abdominelle Schmerzen gaben 16 Pat. an (= 30,2%, vergl. Harvey 10%, Shearn 35%, Dubois 53,2%). Bei 4 Patienten standen

die Störungen des Verdauungstrakts im Vordergrund des klinischen Bildes. Im Fall 39 entsprach der coloskopische und histologische Befund einer erosiven Colitis. Möglicherweise handelt es sich um die Koexistenz von Colitis ulcerosa und SLE (56, 208), an dem auf Grund des positiven LE-Zell-Phänomens, der DNS-AK und Lymphknotenbiopsie (Prof. Lennert, Kiel) nicht zu zweifeln ist. Patient 40 wies eine 3jährige Anamnese mit blutigen Durchfällen und perianalen Fisteln auf. Die Histologie ergab im Gegensatz zur Verdachtsdiagnose M. Crohn eine unspezifische Colitis. Bei Patientin 3 und 5 kommt Urämie als Ursache der gastro-intestinalen Erscheinungen in Betracht.

12. Retikulo-endotheliales System

Eine Hepatomegalie wiesen 15 Patienten (= 28,3%) ähnlich wie bei Harvey mit 32%, Dubois mit 23,2% und Shearn mit 29% auf. 8mal wurde biopsiert, in 6 Fällen mit dem Befund einer unspezifischen Hepatitis und in 2 Fällen einer Virushepatitis.

Bei 11 Pat. (= 21,1%, vergl. Harvey 15%, Dubois 9%, Jessar 27%), darunter auch den beiden Patientinnen mit Thrombozytopenie als Hauptmanifestation, wurde eine Splenomegalie getastet. Bei Patientin 25 mit hämolytischer Anämie war bereits vor der Diagnose eines SLE eine Splenektomie vorgenommen worden, woraufhin sich das rote Blutbild normalisierte. In 6 Fällen traten Hepato- und Splenomegalie gemeinsam auf. In 3 von 6 Sektionen wurde die charakteristische zwiebelschalenartige Fibrose um die Follikelarterien registriert (124).

Lokalisierte Lymphknotenvergrößerungen, mit Bevorzugung der Hals-, Achsel- und Leistenregion wurden bei 19 Pat. (= 35,8%, vergl. Harvey 24%, Dubois 23,8%) notiert. Generalisierte Adenopathie war im Gegensatz zu den beiden eben genannten Untersuchern mit jeweils 34% nur bei 5 Patienten (= 9,4%) feststellbar, wobei sie bei Patientin 29 zur Einweisungsdiagnose Verdacht auf lymphatische Systemerkrankung führte. Die histologische Untersuchung ergab in 4 Fällen eine unspezifische Lymphadenitis, bei Fall 2 einen Streptokokkenabzeß, in Fall 39

SLE-typische landkartenartige Nekrosenfelder, in Fall 1 autoptisch, ebenso wie in der Milz,lymphatische Atrophie. Die von Moore (250) für frühe Veränderungen charakteristische follikuläre Hyperplasie wurde nicht gesehen.

13. Hämatologische Befunde

a.) Anämie

Unter den hämatologischen Symptomen ist eine Anämie (Hb < 12g%) bei 46 Patienten (= 86,8%) am häufigsten. Zu ähnlichen Zahlen kommt auch Harvey mit 78%, Larson (215) mit 74% und Jessar (188) mit 95%. Bei 7 Patienten (= 13,2%) handelte es sich um eine hämolytische Anämie, darunter 4mal als Initialsymptom. 6 von ihnen boten einen positiven Coombstest, der jedoch nicht in jedem Fall mit einer Anämie einhergehen muß (171). Bei 2 Patientinnen wurde er im Verlauf negativ. Im Fall 17 und 25 waren zusätzlich Kälteagglutinine nachweisbar. Bei Patientin 4 war trotz negativen Coombstests auf Grund der erhöhten LDH und des erniedrigten Haptoglobin eine Hämolyse möglicherweise nicht-immunologischer Genese anzunehmen.

Tabelle 19 : Schweregrad der Anämie bei 53 SLE-Patienten (mit Literaturvergleich)

	Michael (244) (111 Fälle) initiales Hb %	eigene Patienten (53 Fälle) niedrigstes Hb %	Fallzahl
≥ 12 g%	23	13,2	7
11,9-10,0 g%	29	28,3	15
hämolytisch			1
9,9-8,0 g%	33	32,1	17
hämolytisch			2
verstorben			1

Fortsetzung Tabelle 19

	Michael (244) (111 Fälle) initiales Hb %	eigene Patienten (53 Fälle) niedrigstes Hb %	Fallzahl
7,9-6,0 g%	10	5,7	3
hämolytisch			1
verstorben			2
< 6,0 g%	5	20,7	11
hämolytisch			2
verstorben			9

Es bestand eine deutliche Beziehung zwischen der Ausprägung der Anämie und der Schwere des Krankheitsbildes, was daran deutlich wird, daß 9 von 11 Fälle mit einem Hb unter 6 g% letal verliefen (Tabelle 19). Der niedrigste gemessene Hb-Wert war 4,0 g% bei Patientin 17 mit hämolytischer Anämie, deren Erythrozytenzahlen sich im weiteren normalisierten. 6 Patientinnen mit initial normalem Hb entwickelten später eine Anämie, davon 4 mit tödlichem Ausgang. Umgekehrt war der Verlauf bei allen 17 Patienten, deren anfänglich bestehende Anämie verschwand, relativ günstig.

b.) Leukopenie

Leukopenie mit Werten unter 4000/mm^3 in Abwesenheit von Immunosuppressiva wurde zu irgendeinem Zeitpunkt bei 34 Patienten (= 64,1%, vergl. Dubois 42,6%, Michael (244) 60%, Jessar 70%) beobachtet. In 17 Fällen (= 32,1%) lagen die Leukozyten zwischen 3900 und 3000/mm^3, bei 11 (= 20,7%) zwischen 2900 und 2000/mm^3 und bei 6 (= 11,3%) unter 2000/mm^3.Bei Patientin 21 fiel, ohne daß Anzeichen für eine Infektion bestanden, nicht

nur während der sehr heftigen Initialphase, die mit Steroiden, Endoxan und Methotrexat behandelt wurde, sondern auch in der medikamentfreien Remissionsphase eine Leukozytose zwischen 12.000 und 16.000/mm^3 auf, was nur selten beim SLE beobachtet wird (320).

c.) Thrombopenie

Thrombozytenzahlen unter 100.000/mm^3, wiederum ohne daß eine medikamentöse Ursache dafür in Frage kam, war bei 22 Patienten (= 41,5%) nachweisbar, wobei dieses Ergebnis wesentlich höher als bei Dubois mit 6,9%, Larson (215) mit 8% und Harvey mit 26% liegt. Bei 13 Patienten (= 22,5%) lagen die Werte zwischen 50.000 und 95.000/mm^3, bei 9 (= 17,0%) unter 50.000/mm^3. In Fall 42 und 43 mit bis unter 10.000/mm^3 absinkenden Werten war die thrombocytopenische Purpura das Hauptsymptom. Bei Patientin 43, die gleichzeitig an einer hämolytischen Anämie litt und bei der der Test auf antithrombozytäre AK negativ verlief, ging die Thrombopenie der SLE-Diagnose um 2 Jahre voraus. Es sind in der Literatur (46,82,286) Fälle von vermeintlicher "idiopathischer" thrombozytopenischer Purpura beschrieben, bei denen sich nach Intervallen von Monaten bis Jahren, sowohl mit, als auch ohne Splenektomie das Vollbild eines SLE entwickelte. Betrachtet man in Tabelle 20 rotes und weißes Blutbild und Blutplättchen zusammenfassend, so wird deutlich, daß bei der Mehrheit der Patienten 2 oder alle 3 Systeme betroffen sind.

Tabelle 20: Blutbildveränderungen bei 53 SLE-Patienten (gleichzeitig oder sukkzessiv auftretend)

	Patientenzahl	%
normal	3	5,7
nur Anämie (Hb < 12 g%)	2	3,8
nur Leukopenie (< 4000/mm^3)	10	18,9
Anämie + Thrombopenie (< 100.000/mm^3)	8	15,1
Anämie + Leukopenie *	14	26,4
Leukopenie + Thrombopenie *	2	3,8
Anämie + Leukopenie + Thrombopenie	14	26,4

* in Abwesenheit von Immunosuppressiva

d.) Falsch-positive Luesreaktion

Neben einer falsch-positiven Luesreaktion bei einigen Infektionskrankheiten wie Lepra, fortgeschrittener Tbc, Rückfallfieber, Leptospirose, infektiöser Hepatitis, Typhus und Malaria, tritt eine falsche Reaktion neben SLE auch bei R.A., Leberzirrhose, hämolytischer Anämie, rheumatischem Fieber, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie und Hashimoto-Thyroiditis auf (42, 249). Im untersuchten Krankengut wurde bei 36 Patienten eine Wassermann-Reaktion durchgeführt, die in 8 Fällen (= 15,1%, vergl. Hervey 15%, Dubois 10,9%, Shearn 19%) positiv ausfiel. Mit Hilfe des TPI (T.pallidum-Immobilisation = Nelson Test) oder fluoreszenzserologisch (FTA - ABS = Reiter Test) wurde eine Syphilis ausgeschlossen. Auffällig ist, daß 4 der Patienten an einer hämolytischen Anämie litten. 5 von ihnen hatten in Übereinstimmung mit Harvey (171) einen benignen Verlauf.

e.) Hemmkörperhämophilie

Die als relativ häufig beschriebene Assoziation zwischen falsch-positiver Reaktion und zirkulierendem Antikoagulans (237) wurde nicht gesehen. Die Blutgerinnungsstörungen beim SLE umfassen Inhibition des Prothrombinaktivators (154), herabgesetzte Prothrombinkonzentration (237), Faktor VIII, IX, XI, XII-Inhibitoren (71, 295) und von Willebrand-Syndrom (328). Eine Hemmkörperhämophilie wurde bei 2 Patientinnen (= 3,8% vergl. Harvey 2%, Dubois 0,4%) beobachtet. In beiden Fällen war die Thrombinzeit und die partielle Throboplastinzeit verlängert, bei Patientin 37, bei der ein AK gegen Prothrombinaktivator angenommen wurde, war zusätzlich der Quickwert erniedrigt. Bei Patientin 46 war die Faktor VIII-Aktivität auf 9% und Faktor IX-Aktivität auf 8% reduziert.

14. Knochenmarksbefunde

Bei 27 Patienten wurde 36 mal eine Knochenmarksbiopsie entnommen. Abgesehen von Patientin 17, bei der lediglich eine gesteigerte Erythropoese bei hämolytischer Anämie nachweisbar war, zeigten alle anderen zumindest 1 der von Burkhardt (62) aufgestellten typischen, jedoch nicht SLE-spezifischen Kriterien

der Knochenmarksveränderungen (Tabelle 21). Daneben wurde in 5 Fällen die von Vykoupil (354) beschriebene Lymphozyteninfiltration gesehen, die bei Patientin 9 sogar den Verdacht auf M. Hodgkin nahelegte.

Tabelle 21: Knochenmarksbefund bei 27 SLE-Patienten

	Patientenzahl	%
Hauptkriterien (nach Burkhardt)		
Plasmazellproliferation	19	70,4
Arteriolenverquellung	9	33,3
reifungsgestörte Granulopoese	14	51,8
Nebenkriterien		
Nekrobiose von Granulozyten	8	29,6
Histiophagozytose	7	25,9
quantitativ		
verminderte Granulopoese	10	37,0
verminderte Erythropoese	4	14,8
gesteigerte Granulopoese	2	7,4
gesteigerte Erythropoese	5	18,5
gesteigerte Megakaryopoese	3	11,1

Beide Patientinnen mit gesteigerter Granulopoese wiesen eine erhebliche periphere Leukopenie auf. 3 der 5 Fälle mit gesteigerter Erythropoese litten an hämolytischer Anämie, 2 mit gesteigerter Megakaryopoese an thrombozytopenischer Purpura. Burkhardt (62) betont, daß bei "malignem" SLE das Mark meist hypoplastisch ist, was im Einklang mit der fast immer anzutreffenden erheblichen Anämie bei tödlich verlaufenden Fällen steht.

II. Labor - chemische Befunde

Zu den unspezifischen labor-chemischen Parametern, die auf eine Entzündung hindeuten, gehören erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und Dysproteinämie mit Erhöhung der Globulinfraktion und Erniedrigung des Albumins. In Tabelle 22 wird jeweils der zu einem beliebigen Zeitpunkt im Verlauf

von der Norm abweichendste Werte berücksichtigt.

Tabelle 22: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und elektrophoretische Befunde des untersuchten Krankengutes

		Fallzahl		%		
BSG	≤ 20 mm Hg/h	2		3,8	(von 52)	
BSG	21-40 "	5		9,6		
BSG	41-70 "	10	50	19,2		96,2
BSG	71-100 "	8		15,4		
BSG	> 100 "	27		51,9		
Gammaglobuline	≤ 20 rel. %	4		7,5	(von 53)	
"	21-30 "	27		50,9		
"	31-40 "	17	49	32,1		92,4
"	> 40 "	5		9,4		
alpha$_2$-Globuline	≤ 12 rel. %	27		50,9		
"	13-20 "	17	26	32,1		49,0
	> 20 "	9		17,0		
Albumin	≥ 55 rel. %	1		1,9		
"	45-54 "	18		34,0		
"	35-44 "	25	52	47,2		98,1
"	< 35 "	9		17,0		

1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Bei 50 Patienten (= 96,2% von 52 Bestimmungen) war ähnlich wie bei Jessar (188) mit 89% und Armaz-Gruz (25) mit 94% eine BSG >20 mm Hg/h nachweisbar. Bei 27 Patienten (= 51,9%) war die BSG mit ≥100 mm Hg/h stark beschleunigt. Der maximal gemessene Wert war eine Sturzsenkung von 185/186 mm Hg/ h bei Patientin 34 mit Kälteagglutininen. In Fall 27 und 33 war sie trotz mäßiger klinischer Aktivität normal (327). Bei vielen Patienten blieb sie auch während der Remissionsphase mäßig erhöht. Permanent über 90 bzw. 120 mm Hg/h lag sie le-

diglich bei Patientin 17 mit Coombs-positiver hämolytischer Anämie plus Kälteagglutininen und Fall 30 mit R.A.-SLE-Überlappungssyndrom.

2. Elektrophoretische Veränderungen

Die Plasmaproteine wurden nach elektrophoretischer Auftrennung in Relativprozent angegeben. Als untere bzw. obere Grenze des Normbereichs gelten (118,291): Albumin 55 rel.%, alpha$_2$-Globuline 12 rel.%, Gammaglobuline 20 rel.%.
Hypalbuminämie bestand bei 52 Patienten (= 98,1%). Lediglich in Fall 15 mit selektiver Hypogammaglobulinämie war Albumin in der prozentualen Verteilung auch bei nephrotischem Syndrom noch normal. Erwartungsgemäß lagen die Werte bei Proteinurie niedriger. Bei 9 der insgesamt 25 Patienten (= 47,2%) mit Albumin 35-44 rel.% war keine oder nur geringfügige Proteinurie nachweisbar, jedoch andere Zeichen von Krankheitsaktivität. Auch bei 4 der 9 Patienten (= 17,0%) mit Albumin unter 35 rel.% war nicht der renale Eiweißverlust die Ursache. 2 Patienten litten an massiven Durchfällen, wobei Fall 49 als Minimum eine Hypalbuminämie von 28 rel.% erreichte. Die Patientin mit dem R.A.-SLE-Überlappungssyndrom zeigte in Konkordanz mit der BSG-Beschleunigung ein extremes Ausmaß an Dysproteinämie mit Albumin 30 rel.% und Gammaglobuline 50 rel.%.
Mäßige alpha$_2$-Globulinerhöhung von 13-20 rel.% wurde bei 17 Patienten (= 32,1%), davon 9 ohne bzw. geringgradiger Nephritis gefunden. Alpha$_2$-Globuline über 20 rel.%, abgesehen von Fall 37 mit Soorsepsis nur bei nephrotischem Syndrom mit einem Maximalwert von 38 rel.% bei Patientin 14 beobachtet.
Eine Hypergammaglobulinämie von mehr als 20 rel.% zeigten 49 Patienten (= 92,4%), 14 von ihnen auch bei Vorliegen einer Proteinurie von mindestens 3 g/d. Außer in Fall 21 überstiegen sie während nephrotischer Phasen 30 rel. % nicht. 17 Patienten (= 32,1%) wiesen zu irgendeiner Zeit Werte von 31-40 rel.% und 5 (= 9,4%) über 40 rel.% auf. Bei länger bestehender Proteinurie sinkt im allgemeinen die Globulinkonzentration, was bei 4 Patienten zu einer Hypogammaglobu-

linämie unter 9 rel.% führte, mit einem Minimalwert von 4 rel. % bei Patientin 19.

3. Quantitative Immunglobulinbestimmung

Bei 41 Patienten wurden Immunglobuline zwischen 1 und 16 mal (Mittelwert 2,7) quantitativ bestimmt. In 15 Fällen war das Resultat bei mehrmaligen Kontrollen relativ konstant; bei 8 variierte es erheblich, darunter 5 mit starker Proteinurie.

Tabelle 23: Quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei 41 SLE-Patienten

	Erhöhung	normal	Erniedrigung
Ig G Normal 1178± 408 mg%	27	9	5 (5 starke Proteinurie)
Ig M Normal 186 ± 124 mg%	23	12	6 (4 starke Proteinurie)
Ig A Normal: 198 ± 160 mg%	12	21	8 (5 starke Protinurie)

Ig G erhöht, Ig M erhöht	16	
Ig G erhöht, Ig M normal oder erniedrigt	11	
Ig G normal o.erniedrigt, Ig M erhöht	7	(4 starke Proteinurie)
Ig G normal, Ig M normal	2	
Ig G erniedrigt Ig M erniedrigt	2	(beide starke Proteinurie)
Ig G normal, Ig M erniedrigt	2	
I g G erniedrigt, Ig M normal	1	(starke Proteinurie)

Ig G und Ig M-Erhöhung wurde bei 27 bzw. 23 Patienten etwa gleich häufig angetroffen, Anstieg von Ig A dagegen nur bei 12. Am häufigsten wurde bei 16 eine kombinierte Ig G-und Ig M-Zunahme bzw. bei 11 eine alleinige Ig G-Erhöhung ge-

funden. Es besteht eine deutliche Abhängigkeit der Immunglobulinkonzentration vom Ausmaß der Proteinurie. Der Befund von Alarcon-Segovia (13), daß alleinige Ig M-Zunahme mit Krankheitsaktivität einhergehe, steht im Widerspruch zu Fall 43 mit 16malig konstant erhöhtem Ig M, normalem Ig G und normalem bis leicht erniedrigtem Ig A und außerordentlich mildem Verlauf. Während Alarcon-Segovia einen alleinigen Ig G-Anstieg nur in 9% verzeichnete, weisen die erbrachten Ergebnisse eher in die Richtung von Cass (70), der eine disproportionale Ig G-Erhöhung feststellt. Erwähnenswert ist der Fall 15 mit Dysgammaglobulinämie Typ II nach Hobbes (normales Ig G, mäßig erniedrigtes Ig M und stark erniedrigtes Ig A). Es sind mehrere ähnlich gelagerte Fälle mit Epilepsie und selektiver Ig A-Defizienz beschrieben, bei denen sich ein SLE entwickelte (28, 341). Auch gibt es Beispiele von SLE mit Dysgammaglobulinämie Typ I (Ig G↓, Ig M↑, Ig A↓) und Typ III (Ig G normal, Ig M normal, Ig A↓, 321).

III. Immunologische Befunde

1. Antikörper gegen Nicht-Zellkernmaterial

In der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung des SLE als dem Prototyp einer Autoaggressionserkrankung spielen die immunologischen Phänomene eine hervorragende Rolle. In ihrer klinischen Bedeutung obenan stehen die Zellkernantikörper. Daß beim SLE eine allgemeine Überproduktivität von Antikörpern vorliegt, soll durch folgende Befunde veranschaulicht werden: Die falsch-positive Luesreaktion, d.h. Antikörper gegen Cardiolipin, einen aus Rinderherz gewonnenen Phospholipid und dem häufig damit assoziierten Hemmkörpern der Blutgerinnung (237), wobei der Prothrombinaktivator ebenfalls ein Phospholipid enthält (291). Weiterhin zu nennen ist der positive Coombstest in 6 Fällen von hämolytischer Anämie, Kälteagglutinine bei 3 Patienten, wovon 2 gleichzeitig an einer Coombspositiven hämolytischen Anämie litten. Ein positiver Rheumafaktor, definiert als Waaler-Rose ≥ 1:32 bzw. Latextest ≥ 1:80, wurde bei 13 Patienten (= 28,9% von 45 Bestimmungen) fest-

gestellt. Die Häufigkeitsangaben von Mustakallio (258) liegen bei 50%, von Kellgren (197) bei 41%. Bei Fall 14 und 45 wurde er im Verlauf negativ. Der Hinweis, daß ein positiver Rheumafaktor eine protektive Funktion habe und häufig mit einem milden Krankheitsbild einhergehe (86, 197, 258),konnte, da bei 7 der 13 Patienten eine schwere Glomerulonephritis zu finden war, nicht bestätigt werden. 11 Patienten wurden auf gewebsspezifische bzw. cytoplasmatische Antikörper hin untersucht. 6 von ihnen erbrachten einen positiven Befund, wobei in Fall 22 sowohl AK gegen glatte Muskulatur, als auch gegen Schilddrüse vorlagen.

Tabelle 24: Gewebsspezifische und cytoplasmatische Antikörper bei 11 SLE-Patienten

	Anzahl der Untersuchten	positiv
AK gegen glatte Muskulatur	5	3
AK gegen quergestreifte Muskulatur	2	1
AK gegen Schilddrüse	3	2
antimitochondrale AK	3	1

2. LE-Zelltest

Seit der Bestimmungsmöglichkeit der DNS-AK ist der LE-Zelltest mehr in den Hintergrund getreten. Nur bei 14 Patienten wurde er durchgeführt und fiel bei 11 wenigstens 1mal positiv aus. In Übereinstimmung mit Rothfield (302) wurde ein positives Ergebnis meist in Verbindung mit klinischer Aktivität beobachtet, doch besteht es nicht selten, wie in Fall 50, auch bei Remission fort.

3. Zellkernantikörper und Komplement

a.) Allgemeines

Antinukläre Antikörper (ANA) wurden mit Hilfe der Immunfluoreszenz und dem Konsumptionstest, deren Resultate sich weitgehend decken (356),mehr als Screening-Verfahren als zur Ver-

laufsbeurteilung bestimmt. Negative ANA bei unbehandelten Patienten sind zwar selten, schließen aber einen SLE nicht unbedingt aus, sind doch Fälle von aktivem SLE mit ständig negativen ANA, meist in Kombination mit negativem DNS-AK beschrieben (124, 274, 374). Eine Hypothese zur Deutung dieses Befundes lautet, daß ANA in zirkulierenden Immunkomplexen versteckt seien (131). Generell besteht eine grobe positive Korrelation zwischen Titerhöhe der ANA und klinischer Aktivität, jedoch bei weitem nicht so deutlich, wie dies für die DNS-AK der Fall ist (184, 312).
Die DNS-AK stellen sowohl für die Diagnostik, als auch für die Verlaufsbeobachtung unter den serologischen Parametern das spezifischste und sensibelste Instrument dar. Zahlreiche Studien haben auf den Anstieg der DNS-AK als Indikator für eine bevorstehende klinische Verschlechterung, insbesondere bei manifester Nierenbeteiligung und ihren Abfall bei Remission hingewiesen (3, 87, 120). Damit Hand in Hand gehen häufig Veränderungen im Komplementsystem. Als Folge der Immunkomplexbildung mit Aktivierung von Komplement sinken bei Exacerbation, wiederum am ausgeprägtesten bei Nephritis, jedoch auch bei extensiven Hautmanifestationen und hämolytischer Anämie (285), die Spiegel von C_3 und C_4 (die anderen Komponenten des Komplementsystems sind nur wenig erforscht) und steigen, bisweilen mit zeitlicher Verzögerung, bei klinischer Besserung an (246, 329, 346). Ein SLE-bedingter Komplementabfall kann durch einen durch Infektion hervorgerufenen Anstieg verdeckt werden (346).

b.) Befunde im untersuchten Krankengut

In Tabelle 25 soll ein Überblick über die im untersuchten Krankengut erbrachten serologischen Befunde gegeben werden, ohne daß bereits näher auf ihre Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und Therapie eingegangen wird.

Tabelle 25: Quantitative Betrachtung der serologischen Parameter des untersuchten Krankenguts

	Patientenzahl	%	
DNS-BK maximal $\geq$ 40%	40	78,4	(von 51)
DNS-BK max. 21-39%	11	21,6	"
DNS-BK ständig $\geq$ 40%	4	7,8	"
DNS-BK ständig > 20%	9	17,6	"
DNS-BK minimal $\leq$ 20%	34	66,7	"
ANA: IF max. $\geq$ 1:200 bzw. stark positiv	42	82,3	"
IF max. 1:50 - 1:100 bzw. positiv	9	17,6	"
IF min. 1:10 bzw. schwach-positiv	11	21,6	"
IF min. negativ	9	17,6	"
ANA: Konsumption max. 4-5fach positiv	44	84,6	(von 52)
Konsumption max. 2-3fach positiv	8	15,4	"
Konsumption min. 1fach pos.bzw. neg.	14	26,9	"
C_3ständig $\geq$ 90 mg%	11	20,7	(von 53)
C_3ständig < 90 mg%	7	13,2	"
zeitweilig 60 < C_3 < 90 mg%	16	30,2	"
C_3 zeitweilig $\leq$ 60 mg%	25	47,2	"
C_4 1 x bzw. ständig $\geq$ 12 mg%	19	55,9	(von 34)
C_4 ständig < 12 mg%	6	17,6	"
zeitweilig 8 < C_4 < 12 mg%	6	17,6	"
zeitweilig $\leq$ 8 mg%	5	14,7	"
C_4 ständig < 8 mg%	2	5,9	"

Die maximal gemessene DNS-BK lag bei 40 Patienten (= 78,4%), zu irgendeinem Zeitpunkt bei 40% oder darüber, bei 11 Patienten (= 21,6%) zwischen 21 und 39%, so daß bei jedem der untersuchten Patienten zumindest einmal eine pathologische DNS-BK von über 20% gefunden wurde. Bei 4 Patienten betrug sie während einer Beobachtungsdauer zwischen 2 Monaten und 2 Jahren immer mindestens 40%, bei 9 in einer Beobachtungszeit zwischen 2 Monaten und 7 1/2 Jahren ständig mehr als 20%. Eine DNS-BK $\leq$ 20% wurde wenigstens einmal bei 34 Patienten (= 66,7%) angetroffen. Nur bei 13 von ihnen war dieser Befund länger als 1 Jahr bis höchstens 4 1/2 Jahre zu erheben.
Starke positive ANA bzw. mit einem Titer $\geq$ 1:200 wurden bei 42 Patienten (= 82,3%) positiv bzw. mit einem Titer 1:50 - 1:100 bei 8 (= 15,7) mindestens einmal beobachtet. Lediglich Patientin 46 zeigte, unabhängig vom klinischen Zustand und Therapie, bei 5maliger Kontrolle über 1 Jahr eine negative Immunfluoreszenz, während der Konsumptionstest zwischen 3fach positiv und negativ, die DNS-BK zwischen 48% und normal schwankte. Bei 7 Patienten, bei denen zu einem anderen Zeitpunkt ANA-Positivität vorlag, wurden negative und in 12 Fällen schwach-positive ANA (Titer $\leq$ 1:10) gesehen. Nur bei 5 war dieser Befund länger als 1 Jahr bis maximal 2 1/2 Jahre nachweisbar. Im Gegensatz zu Ritchie (294), der die Ansicht vertritt, daß ANA-Negativierung nicht durch Steroide bedingt, sondern der Ausdruck einer Spontanremission ist, weist die Tatsache, daß 13 der Patienten mit negativen bzw. schwach-positiven ANA mit Steroiden, 7 von ihnen zusätzlich mit Azathioprin behandelt wurden, auf einen medikamentösen Effekt hin, zumal bei 3 Patientinnen klinische Aktivitätszeichen fortbestanden. Ein 4-5fach positiver Konsumptionstest wurde in weitgehender Übereinstimmung mit der IF bei 44 Pat. (= 84,6%), 2-3fache Positivität bei 8 (= 15,4%) gesehen. Bei 14 Pat. wurde er im Verlauf 1fach positiv bzw. negativ , davon bei 13 begleitend auch die IF.
Ein beständig normaler C_3-Spiegel von 90 mg% oder darüber

wurde bei 11 Fällen (= 20,7%) gemessen. In 7 Fällen (= 13,2%) lag das C_3 immer unter 90 mg%. Bei 16 (= 30,2%) fiel es zeitweilig unter 90 mg%, erreichte aber nicht wie in 25 anderen Fällen (= 47,2%) einen Tiefstwert von 60 mg% oder darunter.

C_4 wurde nur bei 34 Patienten bestimmt, bei 13 von ihnen nur einmal. Es wurden weniger häufig pathologische C_4- als C_3-Werte gefunden, da die Initialphase des Großteils der Patienten vor März 1976, als mit der C_4-Bestimmung begonnen wurde, fällt. 19 Pat. (= 55,9%) wiesen ein normales C_4 von 12 mg% oder darüber auf. In 6 Fällen wurde nur vorübergehend ein erniedrigtes C_4 gemessen, in 7 bei mehrmaligen Kontrollen. Bei 5 Pat. waren zeitweilig Werte unter 8 mg% nachweisbar. Nur in Fall 11 und 45 lag es während einer 9- bzw. 8-monatigen Beobachtungsdauer und 7 bzw. 5 Kontrollen ständig unter 8 mg%.

E KLINISCHER VERLAUF UND VERHALTEN DER SEROLOGISCHEN PARAMETER

I. Klinischer Aktivitätsindex und Falldarstellung

Im folgenden Abschnitt sollen die Verläufe der 53 untersuchten Patienten dargestellt und ein Abriß ihrer Krankengeschichte gegeben werden (siehe Anhang). Es wurde versucht, die Symptomatik in einem klinischen Aktivitätsindex zusammenzufassen, wobei die einzelnen Manifestationen gemäß ihrer prognostischen und SLE-spezifischen Wertigkeit und klinischer Relevanz verschieden gewichtet wurden.

3 Punkte: 1) Glomerulonephritis:
- a) Erstmanifestation einer starken Proteinurie ($\geq$ 3 g/d) u./o. Niereninsuffizienz (Kreatinin$\geq$ 2 mg%)
- b) Verschlechterung einer bekannten GN: Zunahme der Proteinurie um mindestens 2 g/d u./o. Anstieg von Kreatinin um mindestens 1 mg%.

2) Pleuritis, Pleuraerguß

3) Peri- u./o. Myocarditis

4) ZNS: Psychose (nicht steroidbedingt)
Krampfanfall (keine Urämie)
Neurologische Ausfälle

2 Punkte: 1) Hauterscheinungen:
- a) Schmetterlingserythem u./o.
- b) Erstmanifestation bzw. Verstärkung eines discoiden LE u./o.
- c) Alopecie u./o.
- d) Schleimhautläsion u./o.
- e) Purpura (keine Thrombozytopenie)

2) starke Arthritis

3) Raynaud-Phänomen

4) periphere Angiitis: a) akrale Nekrosen u./o.
b) Ulcus cruris

5) massive gastrointestinale Symptomatik (Durchfall, abdominelle Schmerzen)
6) Fieber $\geq$ 39°C (nicht infektiös)
7) Anämie: Hb $\leq$ 8,0 g%
8) Leukopenie: unter 2000/mm^3 (in Abwesenheit von Immunosuppressiva)
9) Thrombopenie: unter 50.000/mm^3

1 Punkt: 1) Nephritis:
a) Erstmanifestation und Fortbestehen einer milden Nierenbeteiligung: geringe Proteinurie (Opaleszenz) u./o.
Erythrozyturie, Leukozyturie (Bakteriurie)
b) Persistenz einer mäßigen Proteinurie und pathologischen Sedimentbefunds bei initialem nephrotischen Syndrom

2) Hauterscheinungen
a) Persistenz eines discoiden LE
b) makulo-papulöses Exanthem

3) Lungenfibrose
4) Myalgie
5) mäßige Arthralgien
6) generalisierte Lymphknotenvergrößerung
7) Fieber $\geq$ 38°C
8) Anämie: Hb 8 - 11 g%
9) Leukopenie: 2000 - 3900/mm^3
10) Thrombopenie: 50.000 - 95.000/mm^3
11) BSG $\geq$ 70 mm Hg/h
12) Gammaglobuline $\geq$ 25 rel.% u./o.
alpha$_2$-Globuline $\geq$ 15 rel.%
Maximal sind 36 Punkte erreichbar.

II. Vergleich von Nephritis - und Nicht-Nephritis-Patienten

1. Serologische Parameter

Im folgenden sollen die serologischen Daten (DNS-BK, ANA, C_3) der 25 Nephritis-Fälle (davon 18 histologisch gesichert) denen der 14 fraglichen Fälle (8 transienter Nierenbefund während Exazerbation, 3 mögliche und 3 fragliche GN) und denen der 14 Patienten ohne jegliche Auffälligkeit gegenübergestellt werden. Es sei vorausgeschickt, daß in dem sich anschließenden Vergleich die jeweils am deutlichsten von der Norm abweichenden Werte, die zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf beobachtet wurden, in Betracht gezogen wurden (Abb.6).

Tabelle 26: Vergleich der maximal gemessenen DNS-BK bei Patienten mit und ohne bzw. fraglicher GN(FN-GN)

$DNS\text{-}BK_{max.}$ %	GN (23 Pat.)		FN-GN (28 Pat.)	
	Fallzahl	%	Fallzahl	%
≥ 80	15	65,2	7	25,0
40 - 79	4	17,4	13	46,4
21 - 39	4	17,4	8	26,6

Tabelle 26 zeigt, daß eine sehr hohe DNS-BK von 80% und darüber bei 15 (= 65,2%) der GN-Patienten auftrat, wobei 7 von ihnen unter Therapie standen, dagegen nur bei 7 (= 25%) der Patienten mit fraglicher oder negativer GN (FN-GN), wovon nur 2 Steroide bzw. Imurek erhielten.

Tabelle 27: Vergleich der niedrigsten gemessenen C_3-Spiegel bei Patienten mit und ohne bzw. fraglicher GN

$C_{3\ min.}$ mg%	GN(25 Patienten)		FN-GN (28 Patienten)	
	Fallzahl	%	Fallzahl	%
≥ 90	1	4,0	10	35,7
60-85	11	44,0	10	35,7
40-55	7	28,0	7	25,0
< 40	6	24,0	1	3,6

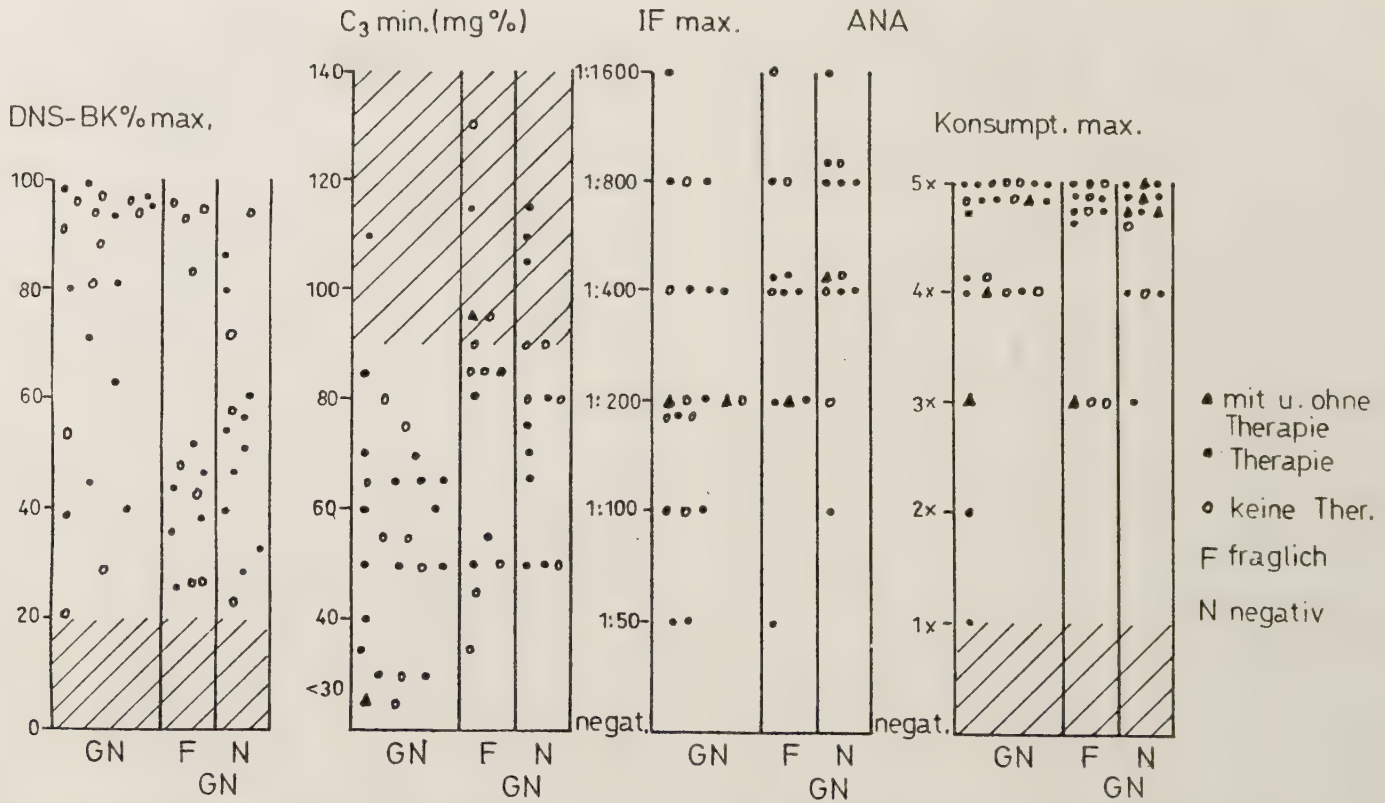


Abb. 6: Vergleich der serologischen Parameter von 25 GN-Patienten, 14 Patienten mit fraglicher GN und 14 Patienten ohne Anzeichen einer GN

Nur bei 1 GN-Patientin (Fall 20) lag C_3 bei wiederholten Messungen im Normbereich. Wie bereits erwähnt, war der renale immunhistologische Befund negativ für C_3 und C_4. Von den 24 GN (= 96,0%) mit C_3 unter 90 mg% war bei 17 (= 70,8%) die Therapie bereits eingeleitet; von den 18 FN-GN (= 64,3%) mit C_3 unter 90 mg% standen 9 (= 50%) unter Medikation. Tabelle 27 verdeutlicht, daß auch bei FN-GN häufig C_3-Erniedrigungen auftreten, die jedoch nur in wenigen Fällen, wie z.B. bei Patientin 34 mit extensiver Hautbeteiligung und Vaskulitis, Werte unter 40 mg% erreicht werden.
Betrachtet man in Tabelle 28 die maximal gemessenen ANA-Titer, so fällt auf, daß anders als bei der DNS-BK bei FN-GN-Patienten mit 73,1% nahezu doppelt so häufig wie GN-Patienten mit 38,1% sehr hohe Titer von 1:400 - 1:1600 zu verzeichnen waren.

Tabelle 28: Vergleich der höchsten registrierten ANA-Titer bei Patienten mit und ohne bzw. fraglicher GN

ANA-Titer$_{max.}$	GN (21 Pat.) Fallzahl	%	Therapie %	FN-GN (26 Pat.) Fallzahl	%	Therapie %
1:50-1:100	5	23,8	80	2	7,7	100
1:200	8	38,1	50	4	15,4	75
1:400-1:1600	8	38,1	75	19	73,1	73,7

Da die Mehrzahl auch sehr hoher ANA-Titer unter Therapie gemessen wurden und 4 Patienten mit und ohne Medikation die gleiche Titerhöhe aufwiesen, kann man annehmen, daß der medikamentöse Effekt auf die ANA geringer ist als auf die DNS-AK.
Der Konsumptionstest brachte praktisch keinen Unterschied zwischen GN- und FN-GN-Patienten. 2-3fach positiv waren 2 GN (= 8,3%), davon 1 Patientin unter Hämodialyse, was im Einklang mit der beschriebenen Normalisierungstendenz der immunologischen Phänomene unter Dialyse steht (138). 21 (= 87,5%) waren 4-5fach positiv, davon 14 (= 66,7%) trotz Medikation. Die entsprechenden Zahlen für FN-GN lauten 4 (= 14,8%) 2-3fach und 23 (= 85,2%) 4-5fach positiv, wobei 17 (= 73,9%) Steroide

u./o. Immunosuppressiva erhielten.
Die graphische Darstellung der Verläufe der serologischen Parameter einer Auswahl von GN - im Vergleich zu FN-GN-Fällen - zeigt, daß bei GN eine Tendenz zu höherer DNS-BK und niedrigerem C_3 besteht, während andererseits für die ANA bei FN-GN ein Trend zu höheren Titern zu erkennen ist (Abb.7-15).

2. Klinisches Bild

Vergleicht man die klinischen Manifestationen, so findet man in Übereinstimmung mit Rothfield (301) und Méry (243),gemessen am Aktivitätsindex für die extrarenale Symptomatik,keinen wesentlichen Unterschied zwischen GN- und FN-GN-Patienten (Abb.16). Betrachtet man die einzelnen Krankheitszeichen, so waren Hauterscheinungen gleich welcher Art, discoider LE im speziellen und Thrombopenie in beiden Gruppen,etwa gleich häufig. Bei FN-GN sah man Arthritis und Leukopenie geringfügig öfter. Das Raynaud-Syndrom wurde bei 7 Patienten (= 25%) deutlich öfter als bei GN mit 1 Patientin (= 4%) gesehen, die darüber hinaus über bisher 16 Jahre einen benignen Verlauf hatte, mit langsamer Progredienz in die Niereninsuffizienz. Ähnliches gilt für die falsch-positive Luesreaktion mit 6 (= 21,4%) bei FN-GN gegenüber 2 (= 8%) bei GN, was den Befund von Harvey (171), daß sie gehäuft bei den relativ gutartigen SLE-Formen anzutreffen sei, bestätigt. Umgekehrt trat bei GN-Patienten in einem höheren Prozentsatz Schmetterlingserythem (56% gegenüber 35,7% bei FN-GN), Pleuritis bzw. Perikarditis ohne Berücksichtigung hydropischer Ergüsse (40% gegenüber 25%), Alopecie (24% gegenüber 10,7%) und ZNS-Beteiligung (36% gegenüber 17,8%) auf. Sehr klar ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was die Anämie anbelangt. Hb-Erniedrigungen bis 8 g% wurde auch bei 23 (= 82,1%) der FN-GN-Patienten gesehen. Während bei keinem von ihnen tiefere Werte registriert wurden, war dies bei 14 (= 56%) GN-Patienten der Fall, wovon 11 (= 44%) unter 6 g% sanken.

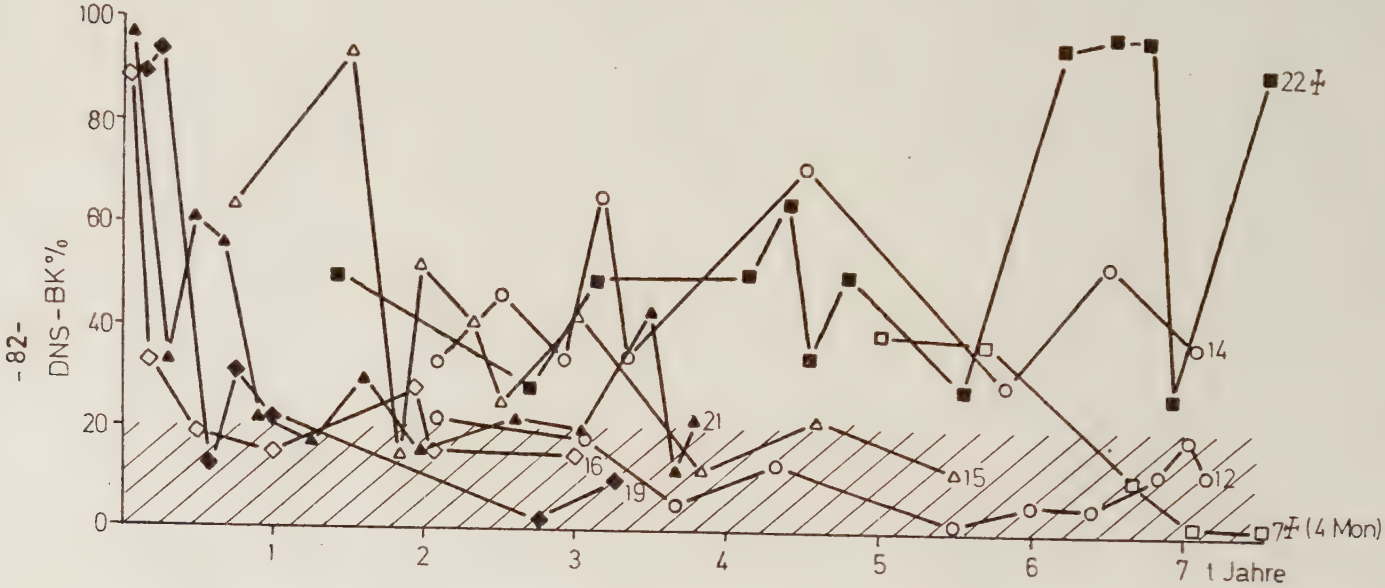


Abb. 7: Verlauf der DNS-BK von 8 GN-Patienten mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 2 ½ Jahren

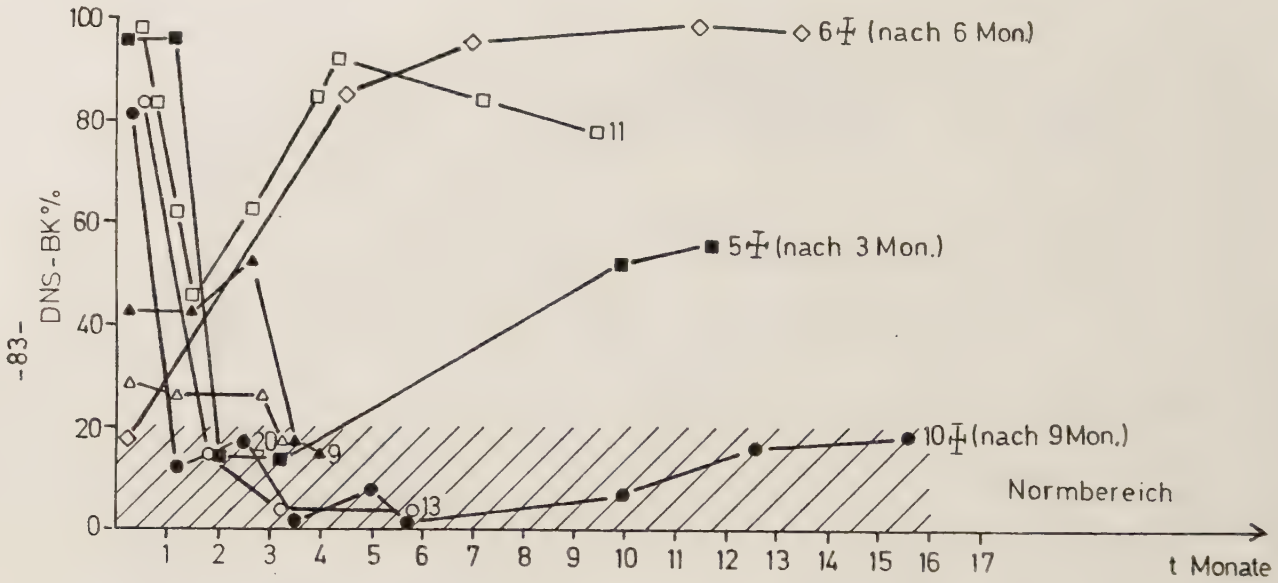


Abb. 8: Verlauf der DNS-BK von 7 GN-Patienten mit einer Beobachtungsdauer von maximal 15 Monaten

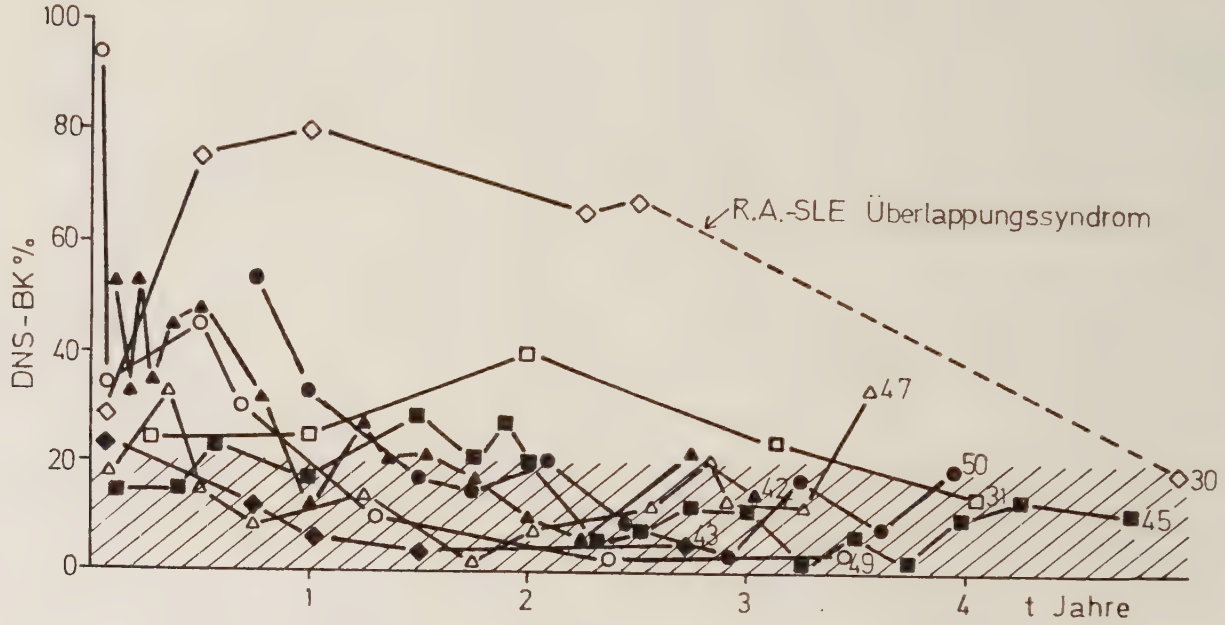


Abb. 9: Verlauf der DNS-BK von 8 Patienten ohne manifeste GN mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 2 ½ Jahren

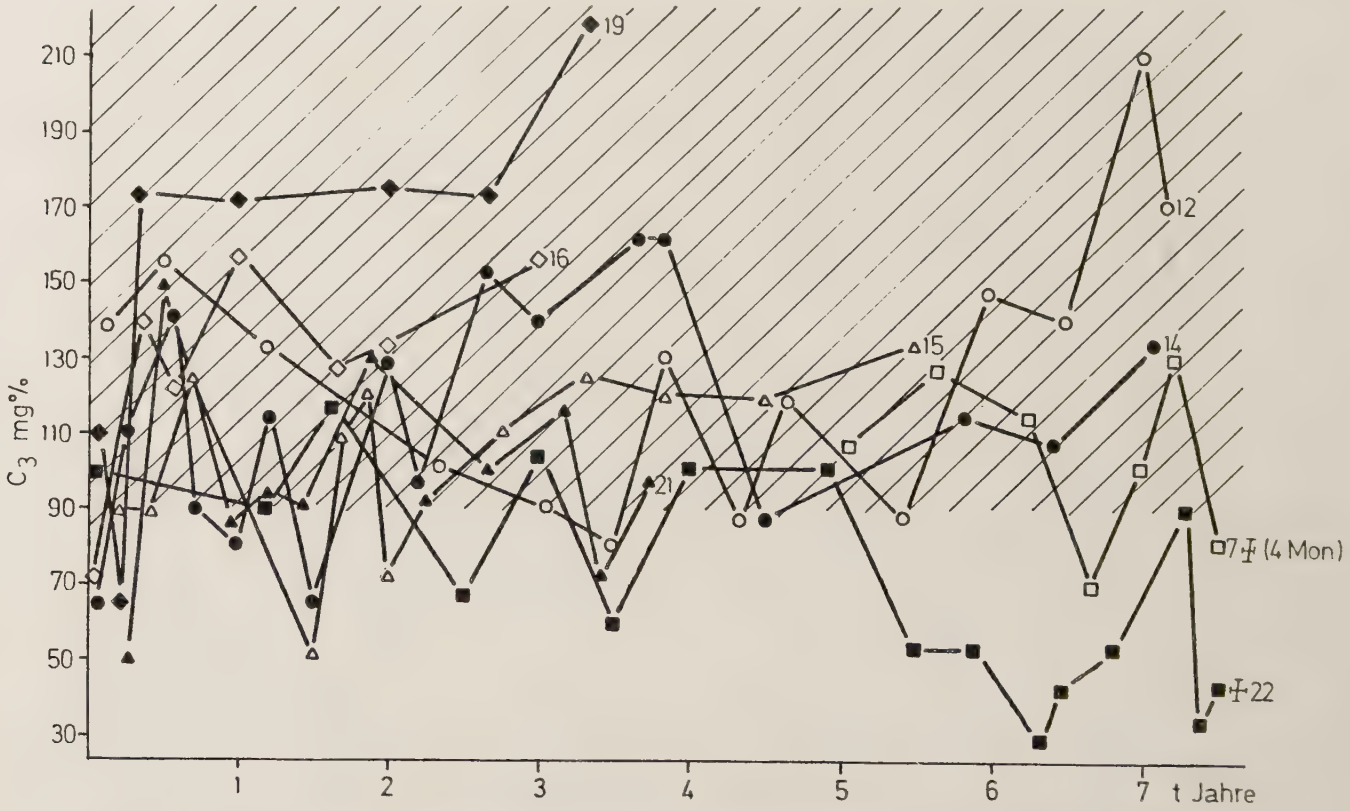


Abb. 10: Verlauf der C_3-Konzentration von 8 GN-Patienten mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 2½ Jahren

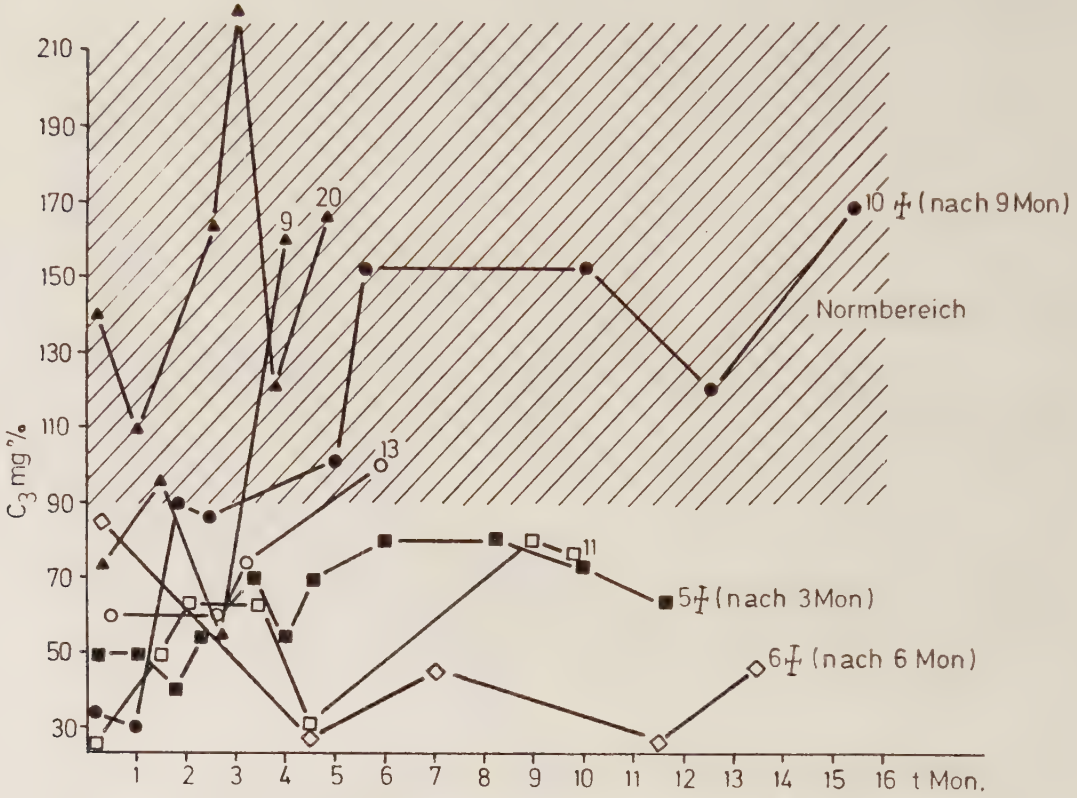


Abb. 11: Verlauf der C_3-Konzentration von 7 GN-Patienten mit einer Beobachtungsdauer von maximal 15 Monaten

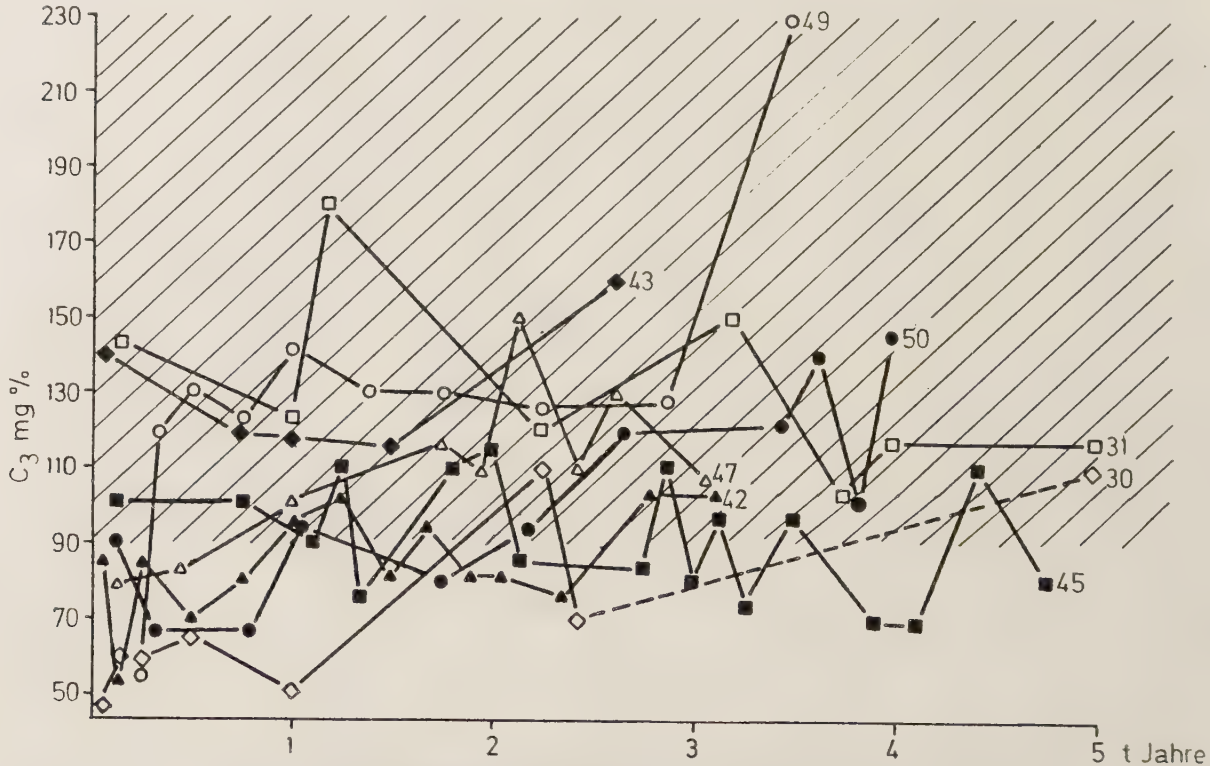


Abb. 12: Verlauf der C_3-Konzentration von 8 Patienten ohne manifeste GN mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 2½ Jahren

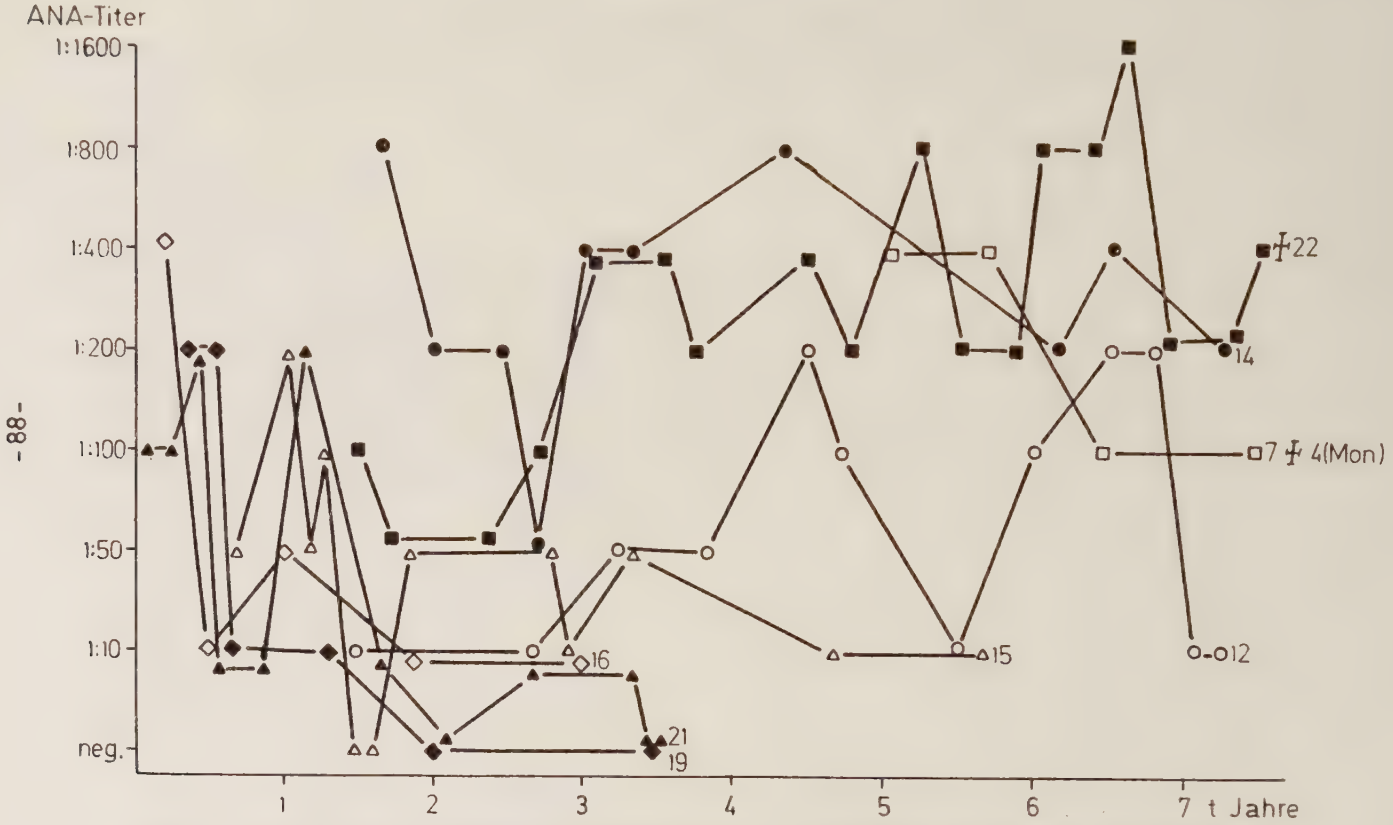


Abb. 13: Verlauf der Titerhöhe der antinukleären Antikörper (Immunfluoreszenz) von 8 GN-Patienten mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 2½ Jahren

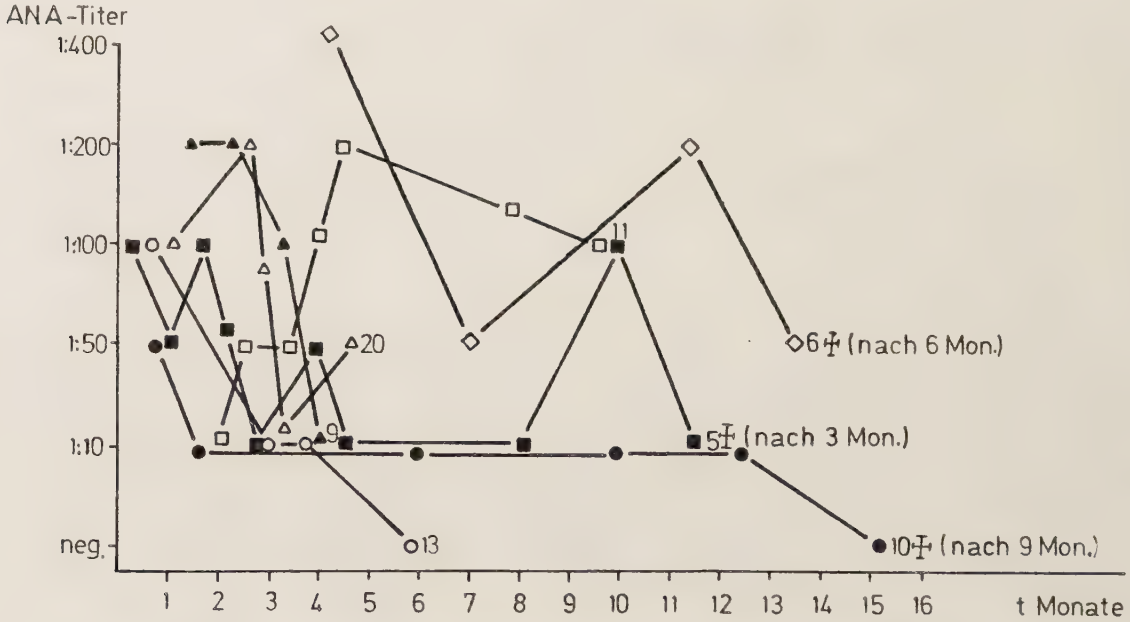


Abb. 14: Verlauf der Titerhöhe der antinukleären Antikörper (Immunfluoreszenz) von 7 GN-Patienten mit einer Beobachtungsdauer von maximal 15 Monaten

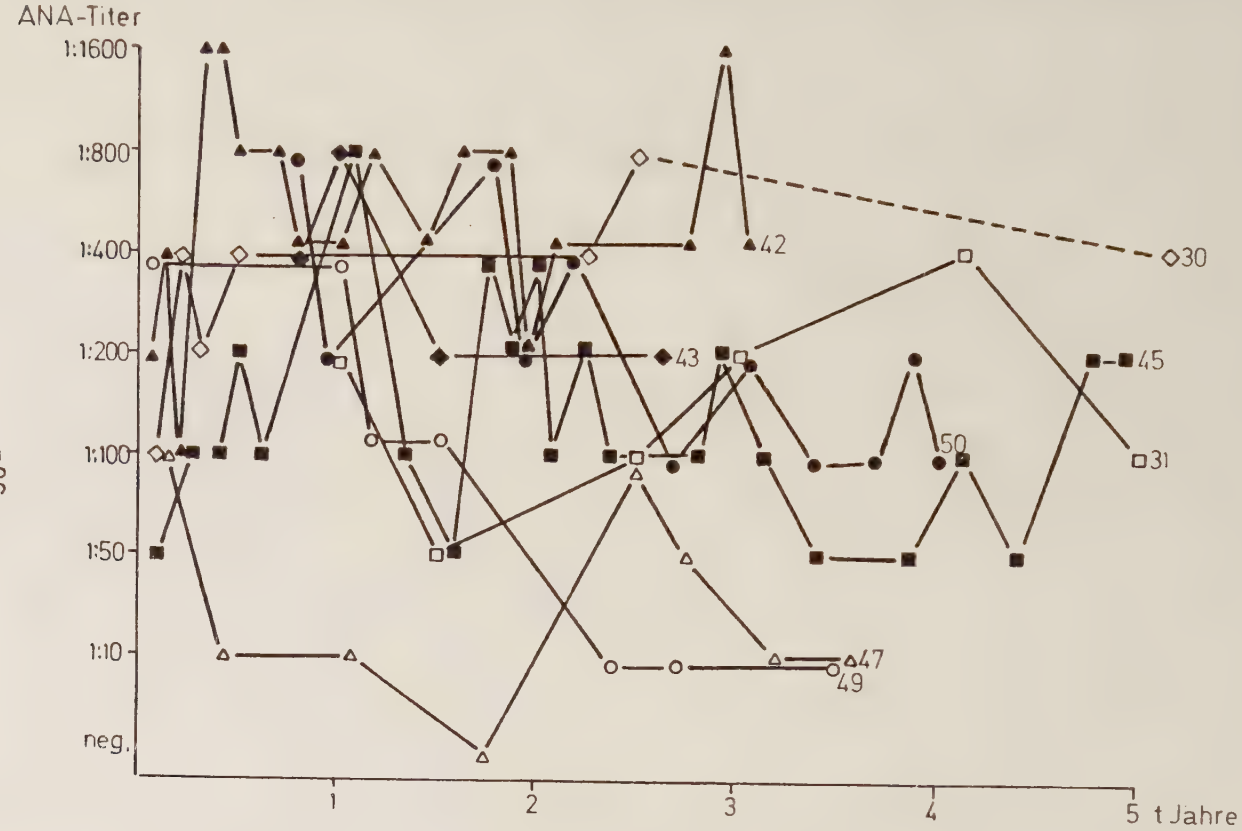


Abb. 15: Verlauf der Titerhöhe der antinukleären Antikörper (Immunfluoreszenz) von 8 Patienten ohne manifeste GN mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 2½ Jahren

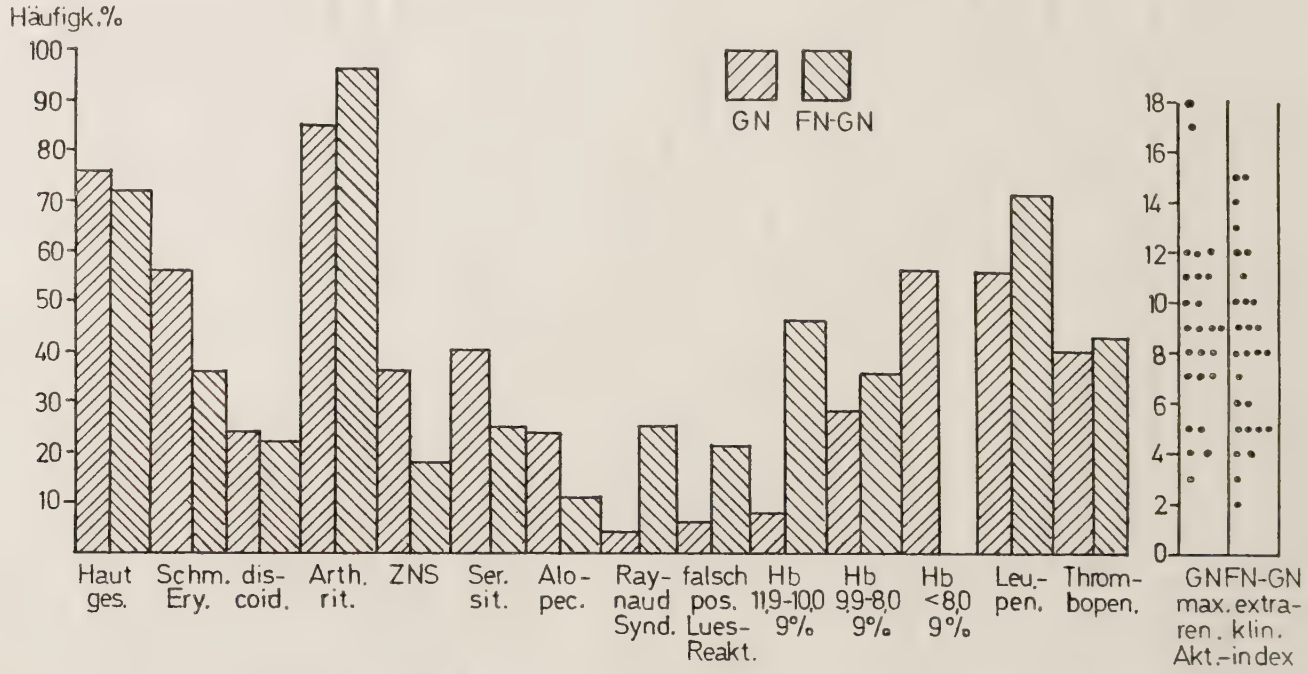


Abb. 16: Vergleich der Häufigkeiten klinischer Manifestationen von 25 GN-Patienten und 28 Patienten mit fraglicher bzw. negativer GN (FN-GN)

III. Beziehung zwischen klinischer Aktivität und serologischen Befunden

1. Generelle Tendenzen

Um eine globale Aussage über die Korrelation von klinischer Aktivität und immunologischen Phänomenen machen zu können, wurden bei allen Patienten gemeinsam auftretende serologische Daten und klinischer Aktivitätsindex (AI) einander gegenübergestellt. Bei insgesamt 271 Bestimmungen (Spannweite 1-16, Mittelwert 5,1 pro Patient) wurde eine Einteilung in geringe Aktivität, entsprechend einem AI von ≤ 5, mäßige (AI 6 - 10) und hohe Aktivität (AI $>$ 10) vorgenommen und die dazugehörigen Werte von DNS-BK, C_3, C_4 und ANA gegenübergestellt.

Ein Anstieg der DNS-BK mit zunehmender Aktivität ist deutlich. Lagen bei einem AI ≤ 5 noch 47,9% der Werte unter 20%, so sind es bei einem AI 6-10 nur noch 22,9% und bei einem AI $>$ 10 7,7%. Umgekehrt war eine DNS-BK $\geq$ 40% bei einem AI $\leq$ 5 in 24,2%, bei einem AI 6-10 in 54,2% und bei einem AI $>$ 10 in 84,6% zu verzeichnen (Abb. 17).
Für C_3 sind die Verhältnisse ähnlich. Bei AI ≤ 5 fielen 70,7% in den Normbereich von 90 mg% und darüber; bei AI 6-10 waren es noch 40,4%, bei AI $>$ 10 15,4%. Mäßig erniedrigte C_3-Spiegel 60 - 85 mg% wurden auch bei AI ≤ 5 in 25,6% beobachtet, Werte unter 60 mg% jedoch nur in 3,7%. Anders bei AI 6-10 mit 30,8% und AI $>$ 10 mit 53,8% unter 60 mg% (Abb. 18).
C_4 scheint etwas häufiger als C_3 auch bei subklinischer Aktivität erniedrigt zu sein, worauf auch Singsen (329) hinweist. Lag bei AI ≤ 5 C_3 in 29,3% im pathologischen Bereich, so war dies bei C_4 in 47,5% der Fall. Bei AI 6-10 wurde in 34,6%, bei AI $>$ 10 in 90% Werte unter 12 mg% registriert. Der Anteil sehr starker Abfälle auf ≤ 8 mg% überwiegt hierbei (Abb. 18).
Die ANA stellen den Parameter dar, der sich bei klinischer

Remission am seltensten normalisiert. Gemessen an der Immunfluoreszenz waren bei AI ≤ 5 5,2% negativ, 16,3% schwach-positiv und 78,5% positiv mit einem Titer $\geq$ 1:50, davon wiesen 26,1% hohe Titer $\geq$ 1:400 auf. Bei einem AI 6-10 fielen die ANA lediglich 1 mal negativ und 3 mal schwach-positiv aus, in 88,9% dagegen positiv, bei AI >10 war keine ANA-Negativität zu beobachten (Abb. 17). Die Ergebnisse des Konsumptionstest decken sich damit im wesentlichen; doch ist im Gegensatz zur Immunfluoreszenz bei starker ANA-Positivität keine Differenzierung möglich.

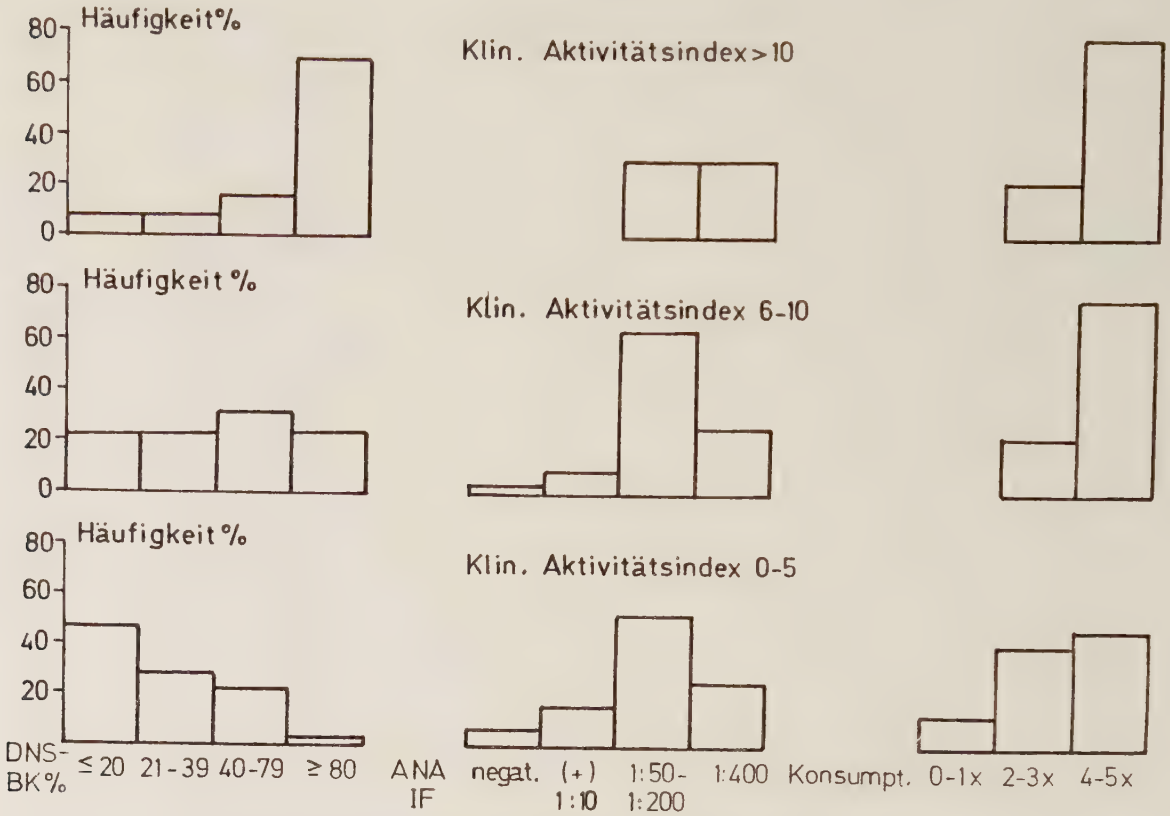


Abb. 17: Beziehung zwischen klinischer Aktivität und DNS-BK, sowie antinukleärer Antikörper (ANA)

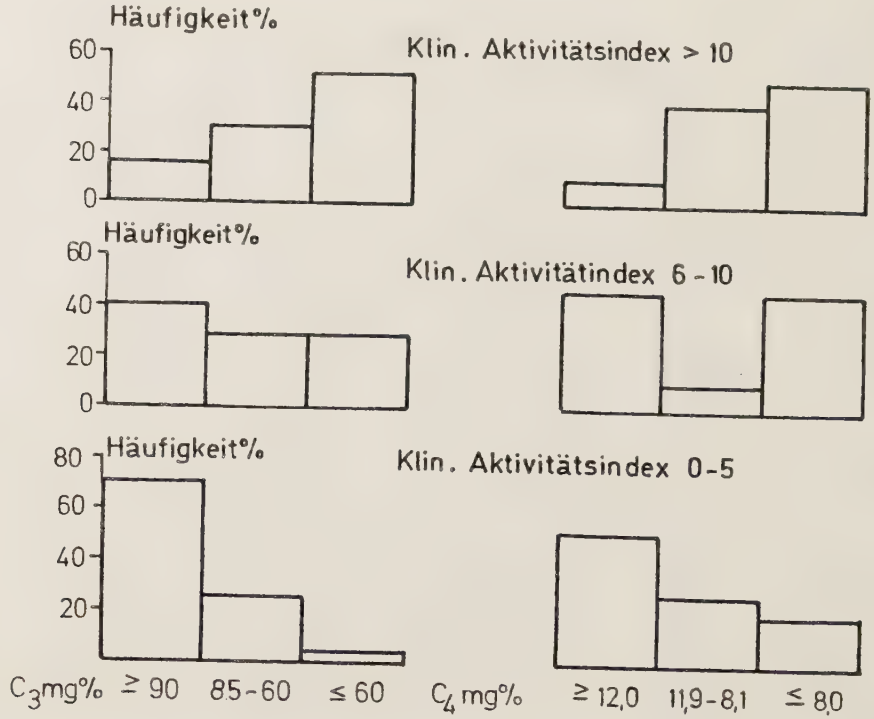


Abb. 18: Beziehung zwischen klinischer Aktivität und und C_3 - und C_4 - Konzentration

2. Serologische Befunde, bezogen auf den Grad der Krankheitsaktivität

Nach den Ausführungen über das korrelative Verhalten von serologischen Befunden und klinischer Aktivität, die die Verlaufsdaten des gesamten Patientenkollektivs beinhalten, soll nun unter Bezugnahme auf den Einzelfall auf diesen Fragenkomplex eingegangen werden.

a.) Serologische Befunde bei klinischer Aktivität: AI $\geq$ 6 (Tab. 29)

11 der 53 untersuchten Patienten wurden ausgeschlossen, 8 mangels Daten, 3, da sie nie einen AI von 6 erreichten. 3 der 23 GN-Patienten wurden auf Grund differierender serologischer Werte zu verschiedenen Zeiten von klinischer Aktivität 2mal bewertet, so daß insgesamt 45 Fälle in Betracht gezogen wurden.

Tabelle 29: Serologische Befunde bei klinischer Aktivität (AI $\geq$ 6), differenziert nach Patienten mit und ohne bzw. fraglicher GN

		DNS-BK % (41 F.)				C_3 mg% (43 F.)				C_4 mg% (10 Fälle)		
		$\geq$40	39-21	$\leq$20	n.b.	$<$90	$\geq$90	$<$12	$\geq$12		n.b.	
Gesamtfallzahl	45	28	6	7	4	31	14	7	3		35	
%		68,3	14,6	17,1		68,9	31,1	70,0	30,0			
		82,9										
GN : Fallzahl	26	19	2	3	2	21	5	5	2		19	
%		79,2	8,3	12,5		80,8	19,2	71,4	66,7			
		87,5										
FN-GN: Fallzahl	19	9	4	4	2	10	9	2	1		16	
%		52,9	23,6	23,6		52,6	47,4	28,6	33,3			
		76,5										

Bei jedem unbehandelten Patienten mit einem AI $\geq$ 6 fiel zumindest einer der Parameter DNS-BK, C_3 oder C_4 pathologisch

aus. 34 Fälle (= 82,9%) zeigten eine DNS-BK >20%. Wie Tabelle 29 zeigt, bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen GN-Patienten mit 87,5% (21 von 24) und FN-GN-Patienten mit 76,5% (13 von 17). Dagegen erreichten eine DNS-BK von mindestens 40% 79,2% der GN-, aber nur 52,9% der FN-GN-Fälle. Eine aktive GN geht zwar in der Mehrzahl der Fälle, jedoch nicht ausschließlich mit Komplementerniedrigung einher (246). C_3-Werte unter 90 mg% wiesen insgesamt 31 Patienten (= 68,9%) auf. Hierbei differierten GN- mit 80,8% (21 von 26) und FN-GN-Patienten mit 52,6% (10 von 19) deutlich.

Tabelle 30: Betrachtung der DNS-BK in Beziehung zum C_3 bei 41 klinisch aktiven Patienten (AI≥ 6), differenziert nach Patienten mit und ohne bzw. fraglicher GN

DNS-BK %		>20	> 20	≤ 20	≤ 20
C_3 mg%		< 90	≥ 90	< 90	≥ 90
Gesamtfallzahl:	41	24	10	4	3
	%	58,5	24,4	9,8	7,3
GN: Fallzahl	24	17	4	2	1
	%	70,8	16,7	8,3	4,2
FN-GN: Fallzahl	17	7	6	2	2
	%	41,2	35,3	11,8	11,8

Sowohl DNS-BK > 20%, als auch C_3 < 90 mg% fand sich bei 24 Patienten (= 58,5%). Während diese Konstellation in 70,8% (17 von 24) der GN-Patienten zu beobachten war, war dies nur bei 41,2% (7 von 17) der FN-GN-Patienten der Fall (Tabelle 30). Dieser Befund unterstreicht, daß bei aktiver GN (22 der 24 GN-Fälle) wesentlich häufiger mit serologischen Auffälligkeiten, insbesondere der Kombination von erhöhter DNS-BK und erniedrigtem Komplement zu rechnen ist als bei extrarenaler Aktivität.

Bei 4 GN-Patienten (Fall 4, 14, 17, 20) lag C_3 im Normbereich, während die DNS-BK erhöht war. Bei einer von ihnen (Fall 17) stand jedoch die extrarenale Aktivität im Vordergrund. Bei insgesamt 4 Pat. (= 9,8%) war zwar die DNS-BK unauffällig, C_3 dagegen erniedrigt. Die beiden Fälle mit aktiver GN wurden hochdosiert mit Steroiden plus Imurek (Fall 7) bzw. allein mit Trofosphamid (Ixoten) behandelt (Fall 17), so daß bei ihnen eine medikamentöse Unterdrückung der DNS-AK trotz fortbestehender Aktivität angenommen werden kann. Die beiden anderen mit dieser für Vaskulitis typischen DNS-BK: C_3-Konstellation (120) boten das Bild einer generalisierten Purpura (Thrombozytenzahl normal) mit Quincke-Ödem (Fall 33) bzw. disseminierten discoiden LE mit Ulcus cruris (Fall 34). Bei 3 Patienten war sowohl DNS-BK als auch C_3 normal. In Fall 50 war bei Absetzen von Imurek wegen hochgradiger Leukopenie und Thrombopenie und Dosierreduktion von Steroiden ein rascher Anstieg der DNS-BK zu verzeichnen, was wiederum den therapeutischen Einfluß auf die DNS-BK unterstreicht. In Fall 39 mit vorbestehender Colitis, erheblicher Leuko- und Thrombopenie und hohem Fieber war ohne Vorbehandlung die DNS-BK und C_3 normal, dagegen C_4 mit 7 mg% stark erniedrigt und das LE-Zellphänomen positiv. Fall 10 bot ein Mischbild aus mäßiger Aktivität mit intermittierendem Fieber und den sich mit fortschreitender Niereninsuffizienz ergebenden Komplikationen des Hypertonus mit kongestiver Herzinsuffizienz. Die Anämie um Hb von 8 g% findet ihre Erklärung in der 15 Jahre vor der GN-Manifestation aufgetretenen hämolytischen Anämie und zusätzlicher renaler Komponente. Diese Patientin zeigte bei fraglicher Einnahme der Steroid- und Imurekmedikation die in den späten Stadien der GN häufig anzutreffende Normalisierung von DNS-BK, C_3 und auch ANA (135). C_4 blieb jedoch als Zeichen der noch nicht erloschenen immunologischen Aktivität um 8 mg% erniedrigt. Auch der Coombs-Test und die falsch-positive Luesreaktion blieben positiv.

C_4 wurde nur in 10 Fällen bestimmt. Bei 7, davon 5 GN-Fällen, lag es unter 12 mg%. Dabei war bei 3 die DNS-BK, bei 2

C_3 normal. Umgekehrt wiesen alle 3 Patienten mit normalem C_4 eine erhöhte DNS-BK, 1 niedriges C_3 auf.

b.) Serologische Befunde bei klinischer Inaktivität:
AI $\leq$ 5 (Tabelle 31)

Nach der Betrachtung der serologischen Befunde bei Krankheitsaktivität sollen im Folgenden die Ergebnisse bei inaktiven bis gering aktiven Fällen (AI $\leq$ 5) dargestellt werden. Es werden 43 Pat. beschrieben. 10 sind nicht vertreten, davon 4 Todesfälle während des ersten Schubs, 3 wegen Mangel an Daten aus inaktiven Phasen, 1 mit AI ständig $\geq$ 6 und 2, bei denen die bereits hochpathologische Serologie auf die bevorstehende, in beiden Fällen letal verlaufende Exazerbation hinwies. 18 waren Nephritis-Patienten, bei 25 waren keine oder fragliche Zeichen einer Nephritis vorhanden.

Tabelle 31: Serologische Befunde von 43 SLE-Patienten bei klinischer Inaktivität bis geringer Aktivität (AI $\leq$ 5)

	DNS-BK n.b.	% $\leq$ 20	0-60	ständig > 20	$\geq$ 1:50 bzw. positiv	ANA positiv und (+)/neg.	(+)* oder negativ
Fallzahl: 43	2	5	23	13	25	11	7
%		12,2	56,1	31,7	58,1	25,6	16,3
GN : 18		3	7	6	6	6	6
FN-GN : 25		2	16	7	19	5	1

	C_3 mg% $\geq$ 90	$\geq$ 90 und < 90	< 90	n.b.	< 12	C_4 mg% $\geq$ 12 und < 12	< 12
Fallzahl: 43	28	7	8	16	14	6	7
%	65,1	16,3	18,6		51,9	22,2	25,9
GN : 18	11	3	4		8	/	2
FN-GN : 25	17	4	4		6	6	5

*ANA (+) : schwach-positiv bzw. 1:10

Die DNS-BK variierte wie bei Hughes (185) im Bereich von 0-86%. Der Befund von 5 Pat. ohne GN (Fall 24,26,27,30,53) mit über einen Zeitraum von 4 Mon. bis 3 1/2 Jahren (durchschnittlich 2 J.) beständig erhöhter DNS-BK bis max. 86%, aber normalem C_3 in allen Fällen zeigt, daß eine hohe DNS-BK für sich allein nicht in jedem Fall für einen aktiven Krankheitsprozeß spricht (310). 2 der GN-Patienten (Fall 14,22) mit persistierender DNS-BK-Erhöhung und normalem C_3 waren zwischen 6 Monaten und 2 Jahren in Remission, während in den Fällen 5 und 11 mit weiterhin erniedrigtem C_3 (und C_4) bei Abfall der DNS-BK unter Steroiden bereits nach 4 Monaten die GN erneut aktiv wurde.

Bei klinischer Remission tritt häufig keine Normalisierung, jedoch ein starker Abfall der DNS-BK ein. Bei 13 Pat., (Fall 4,5,9,11,13,15,16,18,19,21,38,40,49), davon 10 GN-Fälle, war ein rascher Abfall der DNS-BK innerhalb von 3 Monaten um mehr als 40 rel.% zu verzeichnen. 6 (5 GN) erreichten eine DNS-BK $\leq$ 20%, 7 21-45%, von denen 4 im Laufe 1 Jahres noch unter 20% abfielen. Alle erhielten hochdosiert ($\geq$ 50 mg/d) Steroide, 8 zusätzlich Imurek, 1 zusätzlich Endoxan.

Bei 7 Patienten (Fall 26,27,28,29,42,50,51) war während einer Beobachtungsdauer von 4 Mon. bis 4 Jahren (durchschnittlich 2 Jahre) bei klinischer Inaktivität ein allmählicher Abfall um mindestens 40 rel.% zu verzeichnen, wobei 5 in den Normbereich abfielen. Nur 1 Pat. bekam 1 Monat lang hochdosiert Steroide, 3 Steroide in einer Dosis $\leq$ 15 mg/d, 2 zusätzlich Imurek, 1 allein Imurek, 2 Resochin, 3 waren zeitweise ohne Medikation.

Die Häufigkeit der C_3-Normalisierung bei klinischer Inaktivität bis geringfügiger Aktivität ist wesentlich größer als für die DNS-BK. Bei 28 (= 65,1%), davon 11 GN, war C_3 ständig im Normbereich. Dabei handelte es sich bei 12 (8 GN) um einen Anstieg von vordem erniedrigten Werten. Bei allen 4 Pat. mit anhaltender DNS-BK $\leq$ 20% normalisierte sich C_3 ebenfalls, in Fall 13 mit zeitlicher Verzögerung. Umgekehrt variierte in 13 Fällen mit Normokomplementämie die DNS-BK zwischen norma-

len und erhöhten Werten, in 9 Fällen lag sie dauernd über 20%. Bei 7 Pat. (3 GN) fanden sich normale, wie auch erniedrigte C_3-Spiegel. Bei 4 von ihnen kam es über einen Zeitraum von 1-2 Jahren zu einem allmählichen Anstieg. In Fall 45 schwankte C_3, ohne daß nennenswerte Änderungen der DNS-BK oder des klinischen Status nachweisbar waren. Bei Patientin 42 mit anhaltender Thrombozytopenie ohne sonstige Aktivitätszeichen war C_3 die meiste Zeit über erniedrigt. Fall 12 mit sehr langsam fortschreitender Niereninsuffizienz zeigte bei 5-jähriger Beobachtungszeit (Nephritisbeginn geht schon 10 Jahre zurück) und mäßigen arthritischen Beschwerden intermittierend geringe C_3-Abfälle bis 80 mg%; überwiegend war C_3 jedoch ebenso wie C_4 und die DNS-BK normal. In 8 Fällen blieb C_3 auch bei geringer Aktivität erniedrigt, so Fall 3 unter Hämodialyse, Fall 4 bei chronischer Niereninsuffizienz und 4 Patienten mit mäßig ausgeprägten Hautveränderungen (Fall 34,35,36) mit disseminiertem discoiden LE, Fall 33 mit vaskulitischer Purpura.

C_4 wurde bei 27 Pat. gemessen, davon bei 9 nur 1mal. Bei 14 ($\hat{=}$ 51,9%) lag es im Normbereich von 12 mg% oder darüber. Dabei war die DNS-BK bei 10 $\leq$ 20% und bei 4 zumindest zeitweise erhöht und C_3 bei 12 ($\hat{=}$ 85,7%) normal und 2 zeitweise erniedrigt. Umgekehrt war bei den 19 Patienten mit normalem C_3, bei denen C_4 bestimmt wurde, C_4 nur bei 13 ($\hat{=}$ 68,4%) innerhalb der Norm und bei 6 erniedrigt, davon bei 2 nur in einem Teil der Erhebungen. Zumindest 1mal ein erniedrigter C_4-Spiegel wurde bei 13 Pat. beobachtet, dabei wurden bei 6 zu einem anderen Zeitpunkt auch normale C_4-Konzentrationen registriert. Die DNS-BK war dabei in 10 Fällen $\leq$ 20%, davon bei 5 jedoch nicht bei allen Messungen. Ebenso lag bei 10 von ihnen C_3 im Normbereich, davon bei 3 nicht bei jeder Untersuchung. Sowohl normale DNS-BK als auch normales C_3, bei gleichzeitig erniedrigtem C_4 wurde wenigstens 1mal bei 6 Pat. nachgewiesen.

Auffällig sind in Fall 45 die sehr tiefen C_4-Spiegel um 6-8 mg% (bei 5facher Kontrolle über 9 Monate) bei seit

2 Jahren bestehender Normalisierung der DNS-BK, schwankenden C_3-Werten bei völliger Beschwerdefreiheit unter Steroiden, Imurek und Methotrexat.

3. Zeitliche Beziehung von klinischem Verlauf und serologischen Befunden

Zum zeitlichen Verhältnis von serologischer Normalisierungstendenz und klinischem Status fiel Folgendes auf. Von den insgesamt 14 Pat. (11 GN, ausgenommen Fall 8 mit Sepsis) mit einem Abfall der DNS-BK um mehr als 40 rel.% (7 DNS-BK ≤20%) innerhalb von 3 Monaten ging bei 11 klinischer und serologischer Befund Hand in Hand. Im Fall 5,10,13 war der DNS-BK-Abfall der klinischen Besserung um 3-8 Wochen voraus. In den genannten 3 Fällen hinkte auch der C_3-Anstieg dem DNS-BK-Abfall um den gleichen Zeitraum hinterher, wobei Fall 5 nur auf subnormale Werte kam und in Fall 13 C_4 sich bereits 4 Monate früher als C_3 normalisierte.

Bei allen 14 Patienten fielen auch die ANA auf schwach-positive (9) bzw. negative (5) Werte. Parallel zur DNS-BK war dies bei 7 der Fall. Schwach-positive ANA wurden bei 4 Pat. bereits zwischen 3 Wochen und 3 Mon. nach dem Abfall der DNS-BK gesehen, Negativierung, bei allen in Verbindung mit DNS-BK ≤20% erst nach 4 - 20 Monaten. Schwach-positiv waren die ANA bei 6 Pat. auch bei mäßig erhöhter DNS-BK bis max. 54%, darunter auch bei 2 Pat. mit erneutem geringen DNS-BK-Anstieg. Ein solcher zweiter niedrigerer Gipfel der DNS-BK bis höchstens 60% wurde bei 4 der Pat. mit initialem raschen Abfall vom Bereich über 90% auf Werte unter 20 bis knapp über 30% registriert. In 3 Fällen trat dies in Assoziation mit starker Dosierreduktion der Steroide nach Therapieeinleitung mit ≤ 75 mg/d auf 7,5 - 10 mg/d bzw. in 1 Fall 21 mit Absetzen jeglicher Medikation auf, zweimal verbunden mit einem geringen C_3-Abfall, ohne daß eine klinische Verschlechterung deutlich wurde.

Die von mehreren Untersuchern getroffene Beobachtung (3,120, 121,310), daß ein Anstieg der DNS-BK einer klinischen Exazerbation vorausgehe, konnte in 6 Fällen (Fall 6,15,19,22,25,38)

bei denen hohe DNS-BK zwischen 70 und 90 %, bei vieren in Kombination mit erniedrigtem C_3 bereits 3 Wochen bis zu 2 Jahren vor der klinischen Verschlechterung nachweisbar war, bestätigt werden. Eine Aussage, wie häufig dieser Befund wirklich auftritt, kann auf Grund der in vielen Fällen mangelnden serologischen Kontrollen nicht gemacht werden.

4. Prognostische Bedeutung der DNS-BK

Wie auch Adler (3) betont, ist eine initial sehr hohe DNS-BK nicht in jedem Fall mit einer schlechten Prognose verbunden. Bei insgesamt 22 Patienten (= 41,5%) wurde eine DNS-BK von 80% und darüber beobachtet. Bei 18 handelte es sich um die Initialwerte, bei 1 Pat. um die Erstbestimmung nach 10-jähriger Krankheittsdauer unter Steroiden in niedriger Dosis und Imurek, bei 3 um einen Anstieg von bisher normaler bis mäßig erhöhter DNS-BK, wobei 2 Pat. keine Medikation und eine niedrig dosierte Steroide und 2 Imurek erhielten.

a.) Benigner Verlauf

9 dieser Patienten (Fall 15,16,19,21,27,28,30,38,49), unter ihnen 4 mit GN, 2 mit fraglicher und 3 ohne Anzeichen für eine GN, zeigten einen benignen Verlauf mit Zeiten von klinischer Inaktivität bis geringgradiger Aktivität zwischen 1 1/4 und 4 Jahren, durchschnittlich 3 Jahren. 6 zeigten einen Abfall der DNS-BK um mehr als 40 rel.%, 2 initial unter 20%. Alle 6 erhielten hochdosiert Steroide, 4 zusätzliche Imurek, 1 zusätzlich Endoxan. Bei 5 wurden Steroide in niedriger Dosis, davon bei 4 plus Imurek beibehalten. 1 Patientin blieb über 3 Jahre ohne Medikation.
3 Patienten, 1 mit fraglicher und 2 ohne GN,imponierten bei grobmaschiger Kontrolle mit über 5 Monaten bis 2 1/2 Jahren anhaltender Erhöhung der DNS-BK über 70%. 2 von ihnen (Fall 27,28) hatten nur geringfügige rheumatische Beschwerden; sie bekamen Resochin, in einem Fall zeitweise auch Imurek. Patientin 30 mit dem SLE-R.A.-Überlappungssyndrom war während der 2 1/2 Jahre dauernden DNS-BK-Erhöhung, die mit tiefem C_3 um 50-60 mg% einherging, ohne daß Anzeichen für eine GN bestanden, dauernd mäßig bis hochaktiv mit Arthritis, discoi-

dem LE, Myalgie, Pleuritis, Ulcus cruris unter niedrig dosierten Steroiden und Imurek. Bei Einbestellung zur serologischen Untersuchung 2 1/2 Jahre später, lag DNS-BK, C_3 und C_4 im Normbereich bei mäßiggradigen arthritischen Beschwerden unter D-Penicillamin. C_3 hatte sich bei allen Patienten mit gutartigem Verlauf normalisiert bzw. blieb normal, wie in Fall 27 und 28. C_4 war bei 7 Pat., von denen bei 6 allerdings nur 1 Bestimmung vorgenommen wurde, normal, bei 2 traten sowohl normale als auch erniedrigte Werte auf.

b.) Ungünstiger Verlauf

9 Pat. (Fall 2,4,5,6,8,10,11,22,23), alle mit GN und DNS-BK $\geq$ 80% nahmen einen ungünstigen Verlauf. 2 starben unter hochdosierter Steroid- und Endoxantherapie an einer Sepsis, 1 an Myokardinfarkt bei Azotämie; 2 verstarben unter nicht näher bekannten Umständen bei stark eingeschränkter Nierenfunktion zur Zeit der letzten Beobachtung. 3 Patienten (Fall 6,22,23) endeten bei SLE-Exazerbation letal. In allen 3 Fällen ging eine mindestens 9monatige (in Fall 6 wurden präfinal keine serologischen Befunde erhoben) bis 2jährige DNS-BK-Erhöhung meist über 90% und C_3-Erniedrigung, bei 2 auf sehr tiefe Werte um 40 mg% voraus. 2 dieser Patientinnen erhielten Steroide und Imurek. Bei Patientin 22 wurde versucht, die unbeherrschbare Krankheitsaktivität mit hochdosierten Steroiden, Steroid-Stoßtherapie (72), d.h. 1 g/d i.v. 3 Tage lang, Imurek und Methotrexat anzugehen. Unter Chlorambucil konnte ein Abfall der DNS-BK bis 23%, gefolgt von einem C_3-Anstieg auf 90 mg% und relativer klinischer Besserung bei nunmehr bloßer Aspiringabe, erreicht werden, jedoch nur für eine Dauer von 3 Monaten. Auch mehrmalige Plasmapherese (191) hatte weder auf die serologischen Parameter noch auf das klinische Bild einen nennenswerten Einfluß. Die einzige noch lebende Patientin (Fall 11) entwickelte unter Steroiden ein nephrotisches Syndrom bei erneutem Anstieg der DNS-BK auf 93%, C_3 30 mg%, C_4 unter 8 mg%.

Bei 5 dieser Patienten, bei denen die initial gemessene DNS-BK $\geq$80% betrug, konnte ein rascher Abfall um mehr als

40 rel.%, bei 2 unter 20% erreicht werden, der jedoch in Fall 5 und 11 von einem neuerlichen Anstieg innerhalb von 4 Monaten gefolgt war. Ausgenommen von Fall 10 war bei allen Patienten C_3 erniedrigt.

c.) Keine Verlaufsbeurteilung

Bei 4 weiteren Pat. mit initialer DNS-BK $\geq$80%, 2 mit GN und 2 fragliche GN, konnte keine Verlaufsbeurteilung gemacht werden, da 1 Patientin ausschied und bei 3 die Beobachtungsdauer von 4 bis 7 Monaten dazu zu kurz erschien. Alle 4 zeigten einen Abfall der DNS-BK um mehr als 40 rel.%, 1 Patientin unter Resochin jedoch erst nach 4 Monaten. C_3 war, ebenso wie C_4 - soweit bestimmt - normal, was für einen günstigen Verlauf sprechen würde.

4. Verlaufstypen der DNS-BK

In Anlehnung an Adler (3), der allerdings ausschließlich Patienten mit diffus-proliferativer GN beobachtete, konnte eine Einteilung gemäß dem Verlaufstyp der DNS-BK gemacht werden. Dabei wurden nur die Patienten in Betracht gezogen, deren Beobachtungsdauer mehr als 1 Jahr betrug.
Dem Typ A(Abb.19), der dadurch charakterisiert ist, daß die DNS-BK meistens unter 40% liegt und nur selten maximale Werte um 60% erreicht werden, waren 12 Patienten (Fall 12,29,31, 33,41,42,43,44,45,47,50,51) mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 3,3 Jahren zuzuordnen. Davon handelte es sich in 1 Fall um 1 schwere GN mit langsam fortschreitender Niereninsuffizienz,und bei 2 um milde Nephritisformen. Alle nahmen einen günstigen Verlauf. Nur 5 zeigten einen Aktivitätsindex $>$ 5, davon 2$>$ 10.
Der Typ B (Abb. 20) zeichnet sich durch raschen Abfall von initialer DNS-BK$\geq$ 80%, die in der Folgezeit meist unter 40% bleibt, aus.7 Patienten (Fall 10,15,16,19,21,38,49) mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 3 Jahren, davon 3 Patienten mit diffuser und 2 mit fokaler GN, gehörten dieser Form an. Der initiale AI lag bei 3 Patienten zwischen 7 und 10, bei 4

über 10. Ausgenommen 1 Patientin mit Exitus bei progredienter Niereninsuffizienz war der Verlauf benigne. Ein erneuter Anstieg der DNS-BK über 40% nach 3-jähriger Remission bei Patientin 21 war von klinischer Aktivität begleitet.
Für Typ C (Abb. 21) sind fluktuierende DNS-BK, die meist über 40% liegen und den Normalbereich kaum je erreichen, typisch. 2 Patientinnen mit diffus-proliferativer GN mit schubhaftem klinischen Verlauf gehörten dieser Kategorie an. In Fall 14 war auch 7 Jahre nach Diagnosestellung die Nierenfunktion, gemessen an der Kreatinin-Clearence, noch intakt. Patientin 22 ging über in Typ D mit mindestens 5monatiger Persistenz einer DNS-BK über 70%. 2 weitere GN-Patientinnen (Fall 6,23) dieser Form verstarben ebenso wie Fall 22 bei akuter Exazerbation. Die Patientin mit dem R.A.-SLE-Mischbild besserte sich; Patient 27 und 28 klagten lediglich über arthritische Beschwerden.
Es erhebt sich die Frage, in wieweit die Therapie für den jeweiligen Verlaufstyp der DNS-BK verantwortlich ist. In der Medikation des Typs A, C und D besteht kein gravierender Unterschied: 9 der 12 Patienten des Typs A erhielten Steroide in Kombination mit Imurek (3 davon Imurek nur zeitweise), 1 Patient nur Imurek, 1 ausschließlich Steroide und 1 meist ohne Medikation. Von den 7 Patienten des Verlaufstyps C und D wurden 5 mit Steroiden und Imurek behandelt, davon Fall 22 allerdings in recht inkonsequenter Weise. Ob in Fall 27 und 28 mit vorwiegend rheumatischer Symptomatik, die nur Resochin oder keine Therapie bzw. zeitweise nur Imurek bekamen, die anhaltend hohe DNS-BK auf die fehlende Steroidzufuhr zurückzuführen ist, bleibt offen. Prognostisch relevant scheint nicht die Höhe der DNS-BK an sich zu sein, sondern ob sie - wie in der Mehrzahl der Fälle - mit einer erheblichen Nierenbeteiligung einhergeht oder nicht.
Der rasche erhebliche Abfall der DNS-BK bei Typ B kann als das Resultat der in allen 7 Fällen erfolgten initial hochdosierten Steroidtherapie, davon bei 6 in Verbindung mit Immunosuppressiva, angesehen werden. Ob jedoch die Persistenz einer

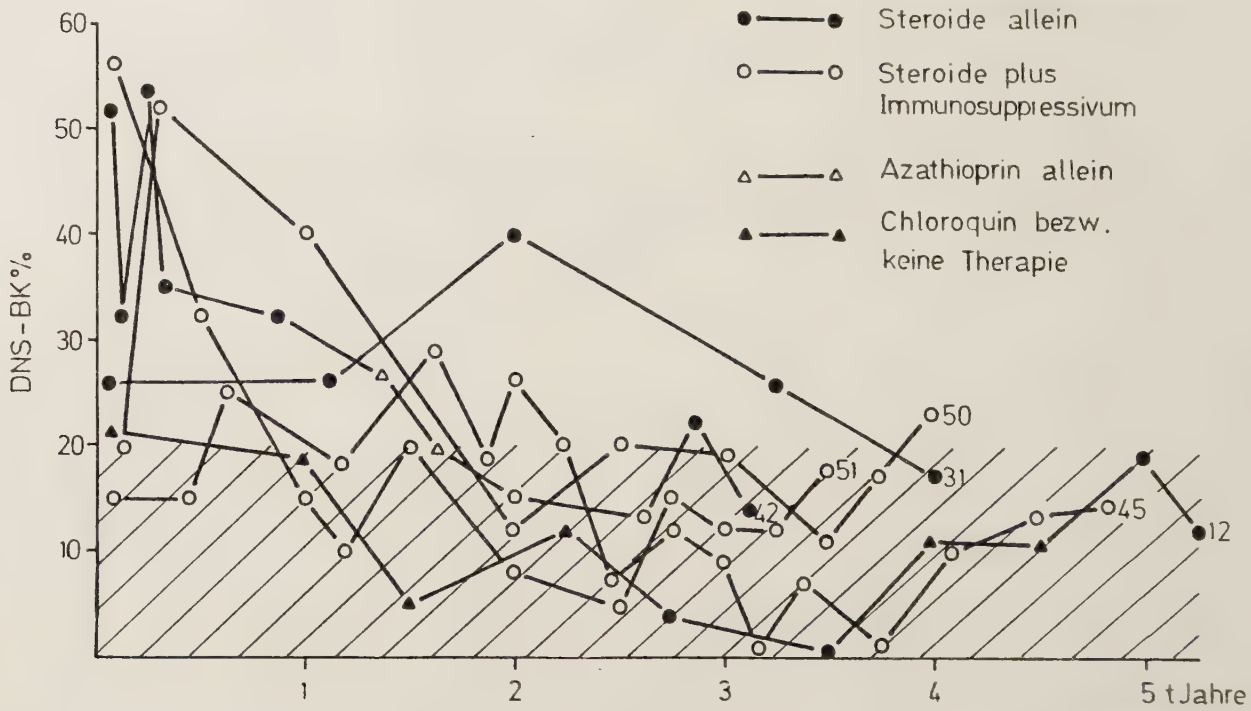


Abb. 19: Verlaufstyp A der DNS-BK (meist unter 40%) am Beispiel von 6 Pat.

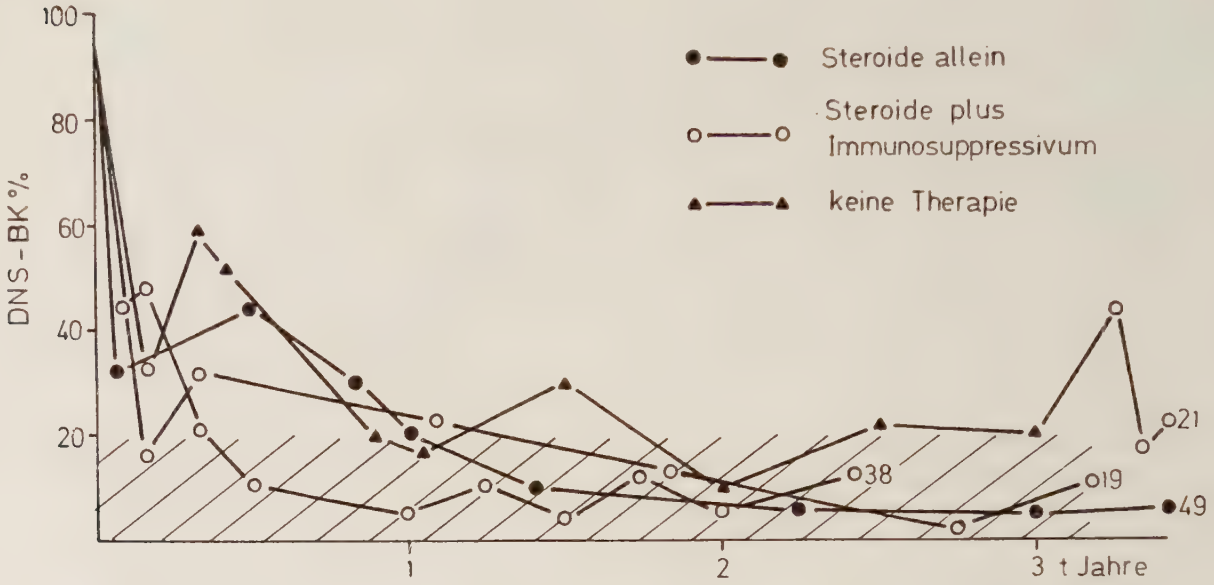


Abb. 20: Verlaufstyp B der DNS-BK (rascher Abfall von initialer DNS-BK ≥ 80% und niedrigen Werten in der Folgezeit) am Beispiel von 4 Pat.

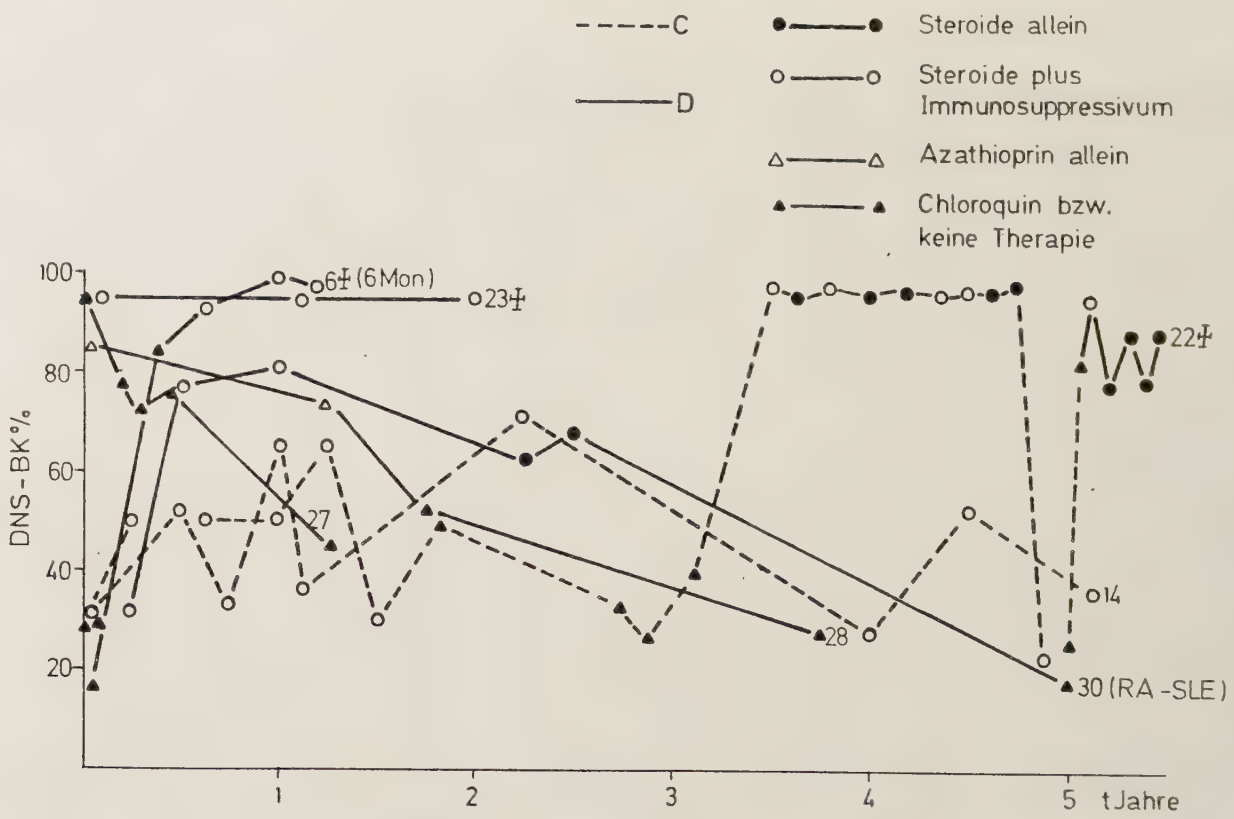


Abb. 21: Verlaufstyp C (DNS-BK schwankend, meist über 40%) und Verlaufstyp D (DNS-BK monatelang persistierend über 70%) am Beispiel von 7 Pat.

niedrigen DNS-BK ursächlich in der Beibehaltung dieser Medikation begründet ist oder, wie in Fall 21 auch ohne Therapie fortbestünde, ist eine wichtige, noch ungeklärte Frage.

IV. Korrelatives Verhalten von DNA-BK, C_3, C_4 und ANA

1. Allgemeine Tendenzen

Im folgenden Abschnitt wird die Beziehung von DNS-BK, C_3, C_4 und ANA zueinander beleuchtet. Es soll gezeigt werden, daß bei erhöhter DNS-BK eine allgemeine Tendenz - was jedoch nicht in jedem Einzelfall gilt - zu erniedrigten C_3-Spiegeln besteht und umgekehrt (310, 346). Das gleiche trifft auch für C_4 zu, bei generell guter Korrelation zwischen C_3 und C_4 (329). Erst ab einer DNS-BK von 40% ist eine deutliche Zunahme von C_3- und C_4-Abfällen zu bemerken, während beide Parameter bei gering erhöhter DNS-BK in der Mehrzahl im Normbereich liegen. Anders verhält es sich mit den ANA. Negative bzw. schwach-positive ANA findet man zwar fast ausschließlich bei normaler und in einem geringen Prozentsatz bei mäßig erhöhter DNS-BK bzw. normalem bis mäßig erniedrigtem C_3, doch persistieren auch bei normaler DNS-BK und normalem C_3 großenteils positive bis stark-positive ANA. Um einen Gesamtüberblick zu gewinnen, werden sämtliche durchgeführte Untersuchungen herangezogen, bei denen die betreffenden Parameter bestimmt wurden. Ausgenommen wurden mehrmals innerhalb von 4 Wochen abgenommene Blutproben, die keine Veränderung zeigten.

a.) DNS-BK zu C_3 (Abb. 22)

Die Untersuchung des Verhältnisses DNS-BK zu C_3 mit 386 Bestimmungen (1 - 37 Bestimmungen pro Patient mit einem Mittelwert von 7,6) erbrachte sowohl bei einer DNS-BK $\leq$20%, als auch 21 - 39% jeweils ein normales C_3 von 90 mg% und darüber in ungefähr 71%, C_3 85 - 60 mg% in 24% und C_3 unter 60 mg% in 4%. Bei einer DNS-BK$\geq$ 40% lagen bereits 64,6% unter 90 mg%, wobei 29,9% unter 60 mg% fielen. Bei einer DNS-BK $\geq$ 80%

erhöhte sich der Prozentsatz solch niedriger C_3 auf 53,1%. Konkordanz, d.h. DNS-BK $\leq$ 20% und $C_3 \geq$ 90 mg% bzw. DNS-BK $>$ 20% und $C_3 <$ 90 mg% wurde in 29,5 bzw. 28,2% registriert. Diskordanz mit DNS-BK $>$ 20%, jedoch normalem C_3 trat bei 30,1% auf; setzt man die Grenze der DNS-BK mit 40% da an, wo im allgemeinen erst deutliche klinische Aktivitätszeichen auftreten, so findet man nur noch bei 11,7% ein normales C_3. Auch bei DNS-BK $\leq$ 20% wurde in 12,2% ein erniedrigtes C_3 beobachtet, davon nur in 14,9% unter 60 mg%.

b.) C_3 zu C_4 (Abb. 23)

Da mit der C_4-Bestimmung erst 6 Jahre später als von C_3 begonnen wurde, liegen hier nur 107 Werte (1 - 13 Bestimmungen pro Patient bei einem Mittelwert von 3,1) vor. Bei normalem C_3 war in 67,1 % auch C_4 im Normbereich. Umgekehrt lag bei normalem C_4 C_3 in 83,9% innerhalb der Norm. Bei erniedrigtem C_3 war C_4 nur in 24,3% normal, bei erniedrigtem C_4 C_3 jedoch in 45,1%. Betrachtet man die 32 Messungen (= 29,9%) mit Diskordanz C_3 und C_4, so wurde fast 3mal häufiger ein tiefes C_4 bei normalem C_3 gesehen als es umgekehrt der Fall war.

c.) DNS-BK zu C_4 (Abb. 23)

Ähnlich wie C_3 war auch C_4 bei einer DNS-BK $\leq$ 20% bzw. $<$ 40% in 62,1 bzw. 73,7% normal, bei einer DNS-BK $\geq$ 40% nur noch in 17,9%. Während in 61% konkordante Werte, in 34,3% DNS-BK $\leq$ 20% und $C_4 \geq$ 12 mg% und in 26,7% beide Parameter pathologisch, war in 18,1% aller Bestimmungen zwar die DNS-BK $>$ 20%, C_4 jedoch normal und umgekehrt, bei normaler DNS-BK C_4 in 20,9% unter 12 mg%.

d.) DNS-BK zu ANA (Abb. 24)

Die Korrelation zwischen DNS-BK und ANA, gemessen an der Immunfluoreszenz bei 338 Bestimmungen (1 - 34 Bestimmungen pro Patient mit einem Mittelwert von 7,2), ist nur sehr grob. Zwar werden negative ANA kaum je bei hoher DNS-BK gesehen, bei DNS-BK $\leq$ 20% in 8,1%, DNS-BK 21 - 39% in 4,5% und

DNS-BK $\geq$ 40% nur noch einmal, doch umgekehrt waren auch bei normaler DNS-BK in 62,2% positive Titer von mindestens 1:50, davon in 14,2% $\triangleq$ 1:400 nachweisbar. Mit zunehmender DNS-BK war auch ein Anstieg der Titerhöhe zu verzeichnen, die bei DNS-BK von mindestens 40% in 37,3% 1:400 oder mehr betrug.

e.) C_3 zu ANA (Abb. 25)

Für die Beziehung C_3 zu ANA gilt Ähnliches. Waren bei normalem C_3 noch 7,2% ANA-negativ und 26,0% der Messungen schwachpositiv, jedoch 66,8% positiv, davon 19,7% $\triangleq$ 1:400, so waren bei einem C_3 unter 90 mg% 83,2% positiv und davon 37,2% $\triangleq$ 1:400.

2. Fallbezogene Befunde:

Betrachtet man bei den Einzelfällen das Verhalten von DNS-BK zu C_3 und C_3 zu C_4, indem man den Gesamtverlauf bzw. bei Patienten mit nur wenigen Daten diese bewertet, so ergibt sich für die Beziehung DNS-BK zu C_3 folgendes Ergebnis, wobei unter DNS-BK-Erhöhung bzw. C_3-Erniedrigung sowohl beständig hohe DNS-BK bzw. tiefe C_3-Werte, als auch relative Anstiege und Abfälle gemeint sind und umgekehrt, der Normbereich jedoch nicht in jedem Fall erreicht wurde.

Tabelle 32: Korrelatives Verhalten von DNS-BK und C_3 bei 23 Nephritis-Patienten im Vergleich zu 28 Patienten ohne bzw. fraglicher GN

	positive Korrelation			negative Korrelation	
51 Patienten	DNS-BK erhöht / C_3 erniedrigt		DNS-BK erniedr. / C_3 erhöht	DNS-BK erhöht / C_3 erniedr.	
GN Fallzahl:23	17		17	4	3
%	73,9		73,9	17,4	13,0
FN-GN Fallzahl:28	11		16	8	5
%	39,3		57,1	28,6	17,9

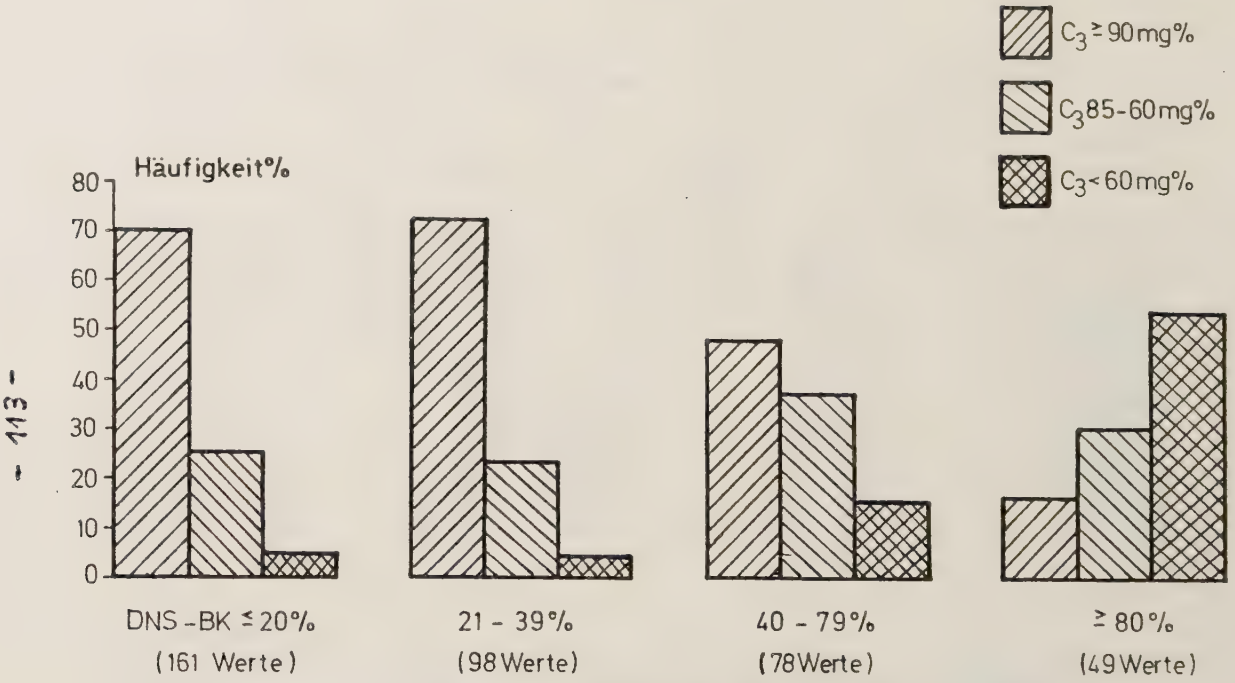


Abb. 22: Korrelatives Vehalten von DNS-BK und C_3 (an Hand von 386 Bestimmungen)

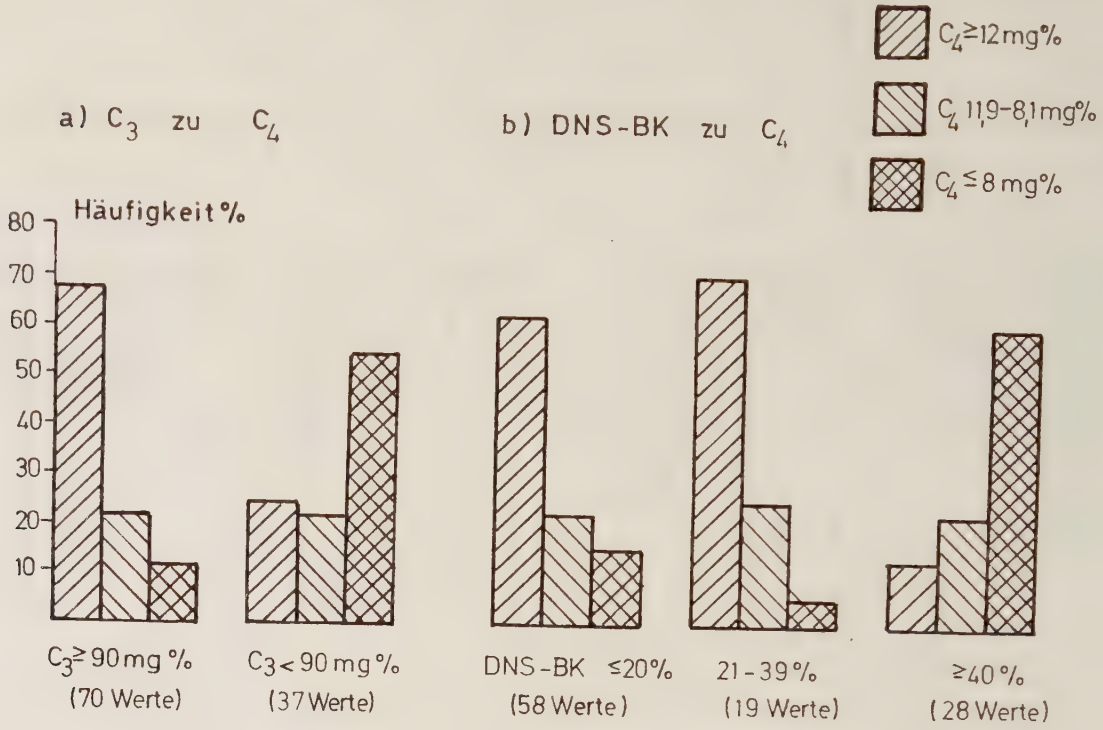


Abb. 23: Korrelatives Verhalten von (an Hand von 107 Bestimmungen) DNS-BK, C_3 und C_4

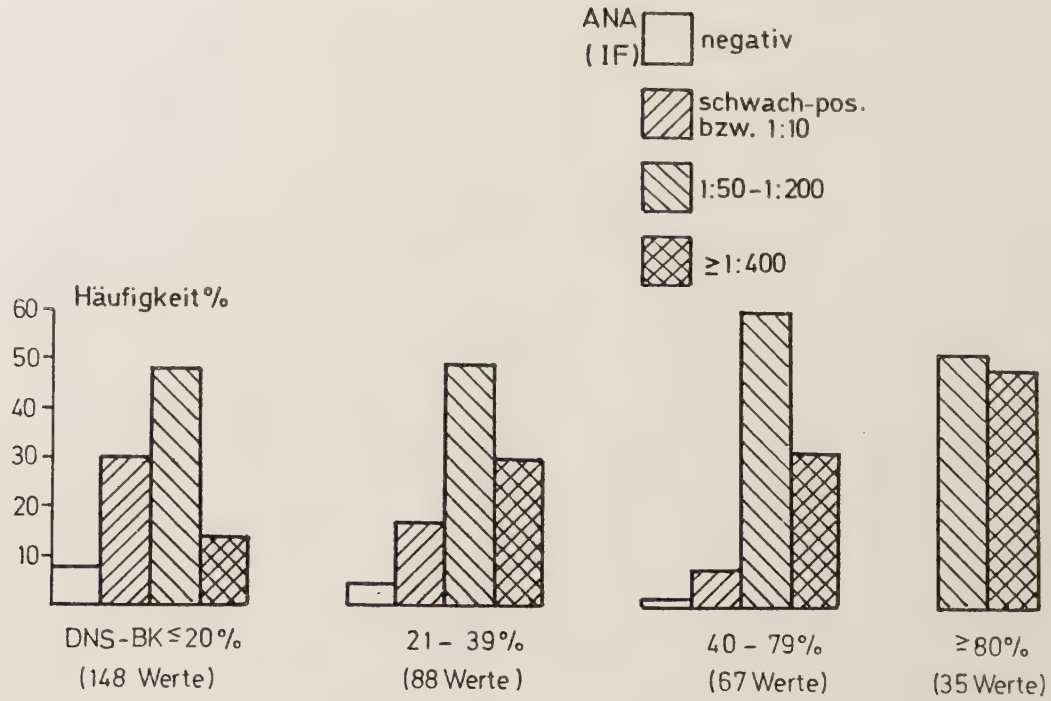


Abb. 24: Korrelatives Verhalten von DNS-BK und antinukleären Antikörpern (an Hand von 338 Bestimmungen)

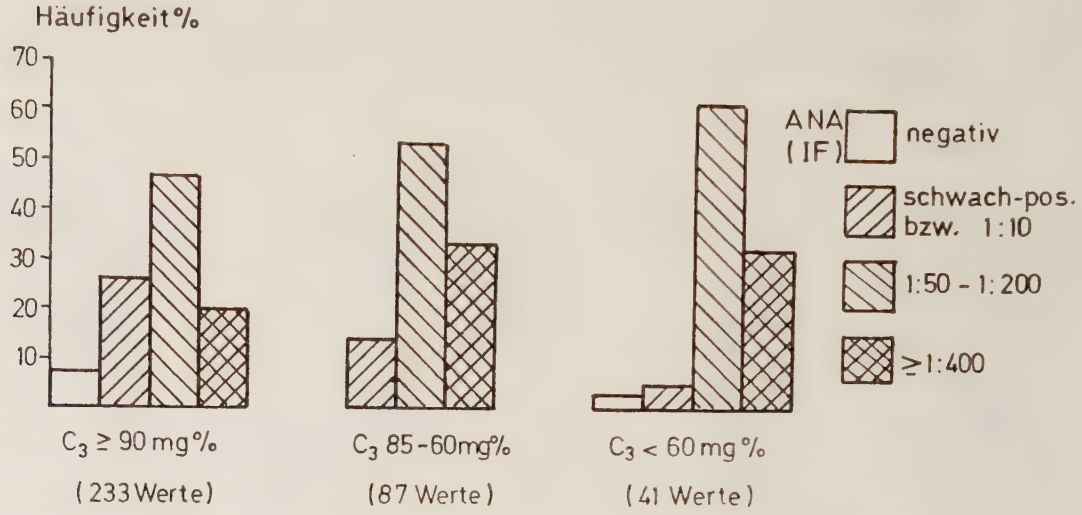


Abb. 25: Korrelatives Verhalten von C_3 und antinukleären Antikörpern (an Hand von 351 Bestimmungen)

Eine positive Korrelation ergab sich bei 17 GN-Patienten (= 73,9%), dagegen nur bei 11 Patienten (= 39,3%) mit fraglicher oder abwesender GN. Der gegensinnige Befund, der im allgemeinen bei klinischer Inaktivität anzutreffen war, mit niedriger DNS-BK und hohem C_3 wurde wiederum bei 73,9% der GN und 16 (= 57,1%) der FN-GN Patienten festgestellt. Beide genannten Konstellationen wurden bei 14 GN (= 60,9%) und 7 (= 25,0%) der FN-GN-Patienten gesehen (Tab. 32). Eine negative Korrelation in Form von hoher DNS-BK bei ebenfalls hohem C_3 wurde bei 3 GN-(= 17,4%) und 8 FN-GN-Patienten (= 28,6%) registriert. Das gegengleiche Verhalten von niedriger DNS-BK bei ebenfalls tiefem C_3 wurde bei 3 GN-(= 13%) und 5 FN-GN-Patienten (= 17,9%) beobachtet. In einem der letztgenannten GN-Fälle (Fall 4) lag eine chronische Niereninsuffizienz vor, und in Fall 7 mit akuter Verschlechterung der Nierenfunktion bei ausgeprägten dermalen und zerebralen Aktivitätszeichen mag die hochdosierte Steroid- und Imurektherapie für die Normalisierung der DNS-BK verantwortlich sein. In Fall 17 mit hämolytischer Anämie bei GN bestand eine Diskrepanz insofern, als eine DNS-BK 20% bei erheblich erniedrigtem C_3 von 60 mg%, als auch bei normalem C_3 gesehen wurde. Bei den 5 FN-GN-Patienten mit tiefem C_3 und niedriger DNS-BK handelt es sich um 1 Patientin mit vaskulitischer Purpura (Fall 33), 1 mit dissiminiertem discoiden LE und peripherer Angiitis (Fall 34, beide mit $C_3 < 50$ mg%), 1 mit thrombozytopenischer Purpura (Fall 42), 1 mit Lungenfibrose (Fall 51) und 1 bei völliger Beschwerdefreiheit (Fall 45). Bei 6 der FN-GN-Patienten, darunter 4 der eben beschriebenen, zeigte sich eine Diskrepanz in der Art, daß bei 2 tiefes C_3 sowohl bei normaler, als auch bei DNS-BK-Anstieg auftrat, bei 2 niedrige DNS-BK bei erniedrigtem, wie auch normalem C_3 und bei 2 normales C_3 bei hoher, ebenso wie bei normaler DNS-BK.

Tabelle 33: Korrelatives Verhalten von C_3 und C_4 bei 12 Nephritis-Patienten und 22 Patienten ohne bzw. fraglicher GN

	n.b.	positive Korrelation		negative Korrelation	
		C_3 erniedr.	erhöht	erhöht	erniedr.
		C_4 "	"	erniedr.	erhöht
Fallzahl:12					
GN 12	13	4	7	2	2
		33,3	58,3	16,7	16,7
		91,6			
Fallzahl:22					
FN-GN 22	6	4	15	9	2
%		18,2	68,2	40,9	9,1
		86,4			
1malige Bestimmung		2	9	4	1

Von den 34 Patienten, 12 GN und 22 FN-GN, bei denen C_4 bestimmt wurde, fand sich bei 11 der GN-Fälle (= 91,6%) mindestens 1mal eine Übereinstimmung von erniedrigtem C_3 in Kombination mit erniedrigtem C_4 bzw. beiden Parametern im Normbereich. Bei 19 der FN-GN-Patienten (= 86,4%) traf dies ebenfalls zu. Eine negative Korrelation mit normalem C_3 bei erniedrigtem C_4 wurde wenigstens bei 1 Messung bei 2 der GN-(= 16,7%) und 9 der FN-GN-Patienten (= 40,0%) festgestellt. Umgekehrt wurde ebenfalls bei 2 GN-, ebenso bei 2 FN-GN-Patienten (= 9,1% , beide mit cutaner Vaskulitis) normales C_4 bei niedriger C_3-Konzentration gesehen (Tab. 33).

F THERAPIE

I. Überblick über die Ergebnisse in der Literatur

Nach den zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Studien kann keine allgemein gültige Aussage über die wirksamste Therapie des SLE gemacht werden. Das Behandlungskonzept muß in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und Art des Organbefalls individuell unterschiedlich gestaltet werden. Bei milden Erkrankungsformen mit vorwiegend polyarthritischen Beschwerden können Salizylate, Indomethazin oder Phenylbutazon genügen (108). Antimalariamittel vom Typ des Chloroquin sind gegen Gelenk- und Hautmanifestationen wirksam (300,303,366). Sie vermögen bei photosensitiven Patienten, denen darüber hinaus ein lokales Hautschutzmittel anzuraten ist, die Toleranz gegenüber sichtbarem und UV-Licht erhöhen (239). Den Antimalariamitteln wird außerdem ein "steroid-sparender Effekt" zugeschrieben (111,366,371), gemessen an der Beeinflussung der Beschwerden des Patienten. Seit dem Einsatz von ACTH und Corticoiden bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises durch Hench (176) im Jahr 1949 hat sich die Prognose des SLE erheblich gebessert, mit einem Anstieg der 5-Jahresüberlebenszeit von 25% in der prästeroid-Ära (298) auf etwa 70% in Untersuchungsserien der Zeit von 1964-1971 (124,199,219,325). Das Bild des "toxischen" SLE mit letalem Verlauf innerhalb weniger Wochen ist wesentlich seltener geworden. Symptome des akuten SLE, wie Fieber, Arthritis, Haut- und Schleimhauterscheinungen, Pleuritis, Myo- und Perikarditis und hämatologische Befunde sprechen im allgemeinen prompt auf Steroide an (58,107,113,172,333), wohingegen ihre Wirksamkeit gegenüber zerebraler Vaskulitis und Nephritis begrenzter erscheint. Während angenommen wird, daß massive Steroiddosen in Bezug auf die ZNS-Manifestationen keinen zusätzlichen Effekt im Vergleich zu niedrigerer Dosierung erbringen (146,314), scheinen, was die Beeinflussung der Nephritis anbelangt, hohe Dosen überlegen (32,162,214,363).
Steroide können nur in den aktiven nephritischen Prozeß

eingreifen; bei extremem Schweregrad und ausgedehnten sklerotischen Veränderungen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz sind sie kaum mehr von Nutzen (51,135,280). Ein Versuch mit der sogenannten Prednisolon-Stoßtherapie, d.h. der Bolusinjektion von 1g Prednisolon an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, vermag in Einzelfällen eine sich rasch verschlechternde Nierenfunktion zu bessern (72). Ansonsten muß in diesem Stadium die chronische Hämodialyse in Betracht gezogen werden, wobei eine starke Reduktion der Steroiddosis bei nachlassender klinischer Aktivität und Normalisierungstendenz der immunologischen Parameter möglich ist (51,138). Es wird auch über geglückte Nierentransplantationen berichtet, bei denen keine neuerlichen histo-pathologischen Veränderungen im Sinn einer Lupus-Nephritis auftraten (282,296). Bei Patienten, bei denen die GN-Symptomatik dominiert, ohne daß gleichzeitig Zeichen einer aktiven Multisystemerkrankung bestünden, ist die mit einer geringeren Nebenwirkungsrate belastete alternierende Steroidmedikation vorzuziehen (2,35). Bei hochaktiven Krankheitsbildern wird die Plasmapherese als Zusatztherapie angewandt, welche allerdings nur im Fall von nachweisbaren zirkulierenden Immunkomplexen Erfolg verspricht (191). Die spezifische Extraktion von DNS-AK mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation über an Kollodionpartikel gebundene DNS befindet sich noch im Versuchsstadium (345).

Seit dem Bekanntwerden des positiven Effekts von Stickstofflost auf bestimmte Formen der Glomerulonephritis im Jahr 1949 (73) werden auch beim SLE, insbesondere in der Therapie der Lupus-Nephritis, in zunehmendem Umfang zytotoxische Substanzen eingesetzt. Die Beobachtung der guten therapeutischen Beeinflußbarkeit der Nephritis der NZB x NZW-Hybrid-Mäuse (New Zealand black and white), die spontan eine dem SLE-ähnliche Autoimmunerkrankung entwickeln und bei denen die Wirkung des Cyclophosphamid (69,182,253) wesentlich deutlicher als die des Azathiprin ist (145,164), stellt die tierexperimentelle Grundlage für ihre Anwendung beim menschlichen SLE dar.

Die Beurteilung der Effizienz der Immunosuppressiva bereitet aus mehreren Gründen Schwierigkeiten:

- kleine Patientenzahl im Großteil der Untersuchungen
- kurze Beobachtungsdauer
- Verabreichung fast immer in Kombination mit Steroiden
- mangelnde Präzision in den klinischen und histologischen Daten mit der daraus sich ergebenden fehlenden Vergleichbarkeit der unterschiedlich behandelten Patientengruppen
- geringe Anzahl an kontrollierten Studien und zudem mit kontroversen Ergebnissen.

Cyclophosphamid (Endoxan(R)) hat das in früheren Jahren erfolgreich angewandte Stickstofflost (94,109,198,297,363) verdrängt. Seine Wirksamkeit wurde durch mehrere retrospektive (66,128,160) und 2 kontrollierte Studien (259,382) bestätigt. Cyclophosphamid scheint hinsichtlich der Beeinflussung des nephritischen Prozesses eine größere Potenz als Azathioprin zu besitzen (43,90) , das jedoch auf Grund seiner geringeren Nebenwirkungen meist vorgezogen wird. Eine alleinige Cyclophosphamidtherapie erweist sich als ungeeignet, zum einen wegen des mangelnden Effekts auf die extrarenale Symptomatik, zum anderen wegen seiner Zytotoxizität, die bei der SLE-bedingten verminderten granulozytären Knochenmarksreserve (266) zu besonderer Vorsicht mahnt (136).
Des weiteren verwendet wird Chlorambucil (Leukeran(R)), das von Snaith (332) und Epstein (122) als effizient beurteilt wird, während Amor (19) dies nicht bestätigen konnte.
Die 3 nachfolgend genannten Zytostatika wurden jeweils nur an kleinen Patientenzahlen erprobt und erbrachten divergierende Resultate: 6-Thio-guaninin soll sich im Einzelfall als brauchbare Substanz erwiesen haben (92,245). Die dem Aminopterin (Methotrexat(R)) von Mieschor (245) zugeschriebene befriedigende Wirkung wird von Dubois (108) verneint. Der Nutzen von 6-Mercaptopurin (Purinethol(R)) wird als fraglich angesehen (245,317).
Die weiteste Verbreitung hat der Purinantagonist Azathioprin (Imurek (R)) gefunden. Zahlreiche unkontrollierte Studien be-

schreiben seinen positiven Effekt auf Morbidität und Mortalität (149,309) und die Nierenmorphologie (103,173,321). Von 5 prospektiven, randomisierten Untersuchungen zeigen nur 2 (65,340) die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Azathioprin plus Steroide im Vergleich zur alleinigen Steroidmedikation auf, während die anderen keinen (99,166) bzw. sehr beschränkten (90) Vorteil erbrachten.
Im folgenden seien einige Punkte herausgearbeitet, die für und wider den Einsatz von Immunosuppressiva sprechen, und die im allgemeinen sowohl für das Azathioprin (Aza) als auch das Cyclophosphamid (Cyclo) zutreffen.

1. Pro:

a.) Gleichmäßigerer Krankheitsverlauf mit Verminderung der Anzahl an klinischen Exazerbationen (132,149, 340 für Aza, 97 für Cyclo), was jedoch nicht unwidersprochen bleibt (98).

b.) Steroid-sparender Effekt (35,57 340 für Aza, 97,160 für Cyclo, 231 für Aza und Cyclo), der indessen von anderen Untersuchern verneint wird (90,149,166).

c.) Besserung der renalen histopathologischen Befunde (103,173,321 für Aza, 94 für Stickstofflost), was hingegen von Donadio (99) und Méry (242) unter alleiniger Steroidmedikation ebenso häufig wie unter Kombinationstherapie mit Azathioprin beobachtet wurde.

d.) Unter Immunosuppressiva scheinen weniger neuropsychiatrische Störungen aufzutreten als unter ausschließlicher Steroidgabe (300 für Aza, 90 für Aza und Cyclo). Während sich Bennahum (40) für einen günstigen Effekt von Azathioprin auf die zentralnervöse Symptomatik ausspricht, konnte Ginzler (149) dies nicht bestätigen.

2. Kontra:

a.) Ungeeignet zur Behandlung akuter Krankheitsschübe (149) auf Grund des langsamen Wirkungseintritts (103)

und des mangelnden Ansprechens der extrarenalen Manifestationen (98,166 für Aza, 97,136,231 für Cyclo).

b.) Ähnlich wie Steroide bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kaum mehr wirksam (35,103,233 für Aza, 97 für Cyclo, 94 für Stickstofflost).

c.) Klinische Exazerbation beim Absetzen der Immunosuppressiva (149,222,315 für Aza, 23 für Cyclo).

d.) Erhöhtes Infektionsrisiko: Herpes Zoster (149,231), bakterielle Abzesse, gramnegative Sepsis, Soor-Ösophagitis u. Kolpitis, Pyelonephritis, Pneumocytis carinii, zerebrale Toxoplasmose, Pilzmeningitiden, Miliartuberkulose (21,24,90).

e.) Kanzerogenität: Auftreten seltener intrazerebraler maligner Lymphome unter Aza (153,227) und Cyclo (348), wenngleich lymphoproliferative Erkrankungen auch bei un- bzw. steroidbehandelten SLE-Patienten beobachtet wurden (20,81,331).

II. Die Therapie beim untersuchten Krankengut

1. Spontanremissionen:

Ein charakteristisches Phänomen des SLE ist die große Häufigkeit an spontanen d.h. vor dem Beginn einer Steroid- bzw. immunosuppresiven Therapie stattfindenden Remissionen. Dubois (111) verzeichnete mindestens eine Spontanremission mit einer Dauer von wenigen Monaten bis zu vielen Jahren bei 38% von 163, Ropes (298) sogar bei 70% von 72 Patienten. Nimmt man als Erkrankungsbeginn das Auftreten von Initialsymptomen, wie Arthritis, Pleuritis oder Hautveränderungen an, und definiert den beschwerdefreien Zeitraum bis zur Diagnosestellung als Spontanremission, so zeigten 11 Patienten (Fall 3,4,15,16,23,29,34,41,42,43), entsprechend 21,6% dieses Verhalten mit einem Intervall bis zu 25 Jahren.
Nicht jede unter einer medikamentösen Therapie eintretende Besserung muß als deren Folge angesehen werden, sondern kann

auch Ausdruck des natürlichen Krankheitsgeschehens sein. Bei 4 Patientinnen (Fall 12,14,22,39) wurde eine Remission zwar durch Steroide - in Fall 22 zusätzlich Azathioprin - eingeleitet, in der Folgezeit waren sie jedoch zwischen 2 1/2 und 7 Jahren ohne Therapie beschwerdefrei, was eher - wenn auch nicht sicher - als Spontanverlauf denn als Medikamenteneffekt zu interpretieren ist. Bei 9 weiteren Patienten (Fall 21,24,25,28,29,33,41,43,44) blieb nach dem Absetzen einer Steroid- u./o. immunosuppressiven Therapie über einen Zeitraum zwischen 9 Monaten und 3 Jahren (durchschnittlich 1,7 Jahre) weitgehend unverändert mit mäßigen arthritischen Beschwerden oder geringer Proteinurie.

2. Art und Dauer der Medikation

Die Tatsache, daß es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, brachte es mit sich, daß keine Einheitlichkeit im therapeutischen Vorgehen gegeben ist. Einmal auf Grund der unterschiedlichen Schwere und Aktivität des Krankheitsbildes, aber auch der verschiedenen Konzepte in den einzelnen behandelnden Zentren,und nicht zuletzt aus der wechselhaften Kooperationsbereitschaft der Patienten entstand eine erhebliche Variabilität.

a.) Steroide

Es wird generell eine Unterscheidung zwischen hoher und niedriger Dosierung gemacht, wobei unter hochdosiert eine Mindestmenge von 40 mg/d Prednisolon äquivalent zu verstehen ist (162,230,280). Es sei vorausgeschickt, daß in den nachfolgenden Zahlenangaben auf Grund von Therapieumstellungen einige Patienten mehrfach eingegangen sind.
Wenigstens einmal hochdosiert Steroide erhielten 40 Patienten, mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 60-80 mg. 2o von ihnen waren Fälle mit signifikanter GN (von insgesamt 23), welche beim Auftreten eines nephrotischen Syndroms u./o. einer Niereninsuffizienz (Kreatinin $>$ 1,5 mg%) angenommen wird. 15 Patienten (7 GN) bekamen diese Dosis kontinuierlich über einen Zeitraum bis zu 1 Monat, 22 (11 GN) bis zu 3 Monaten und 3 (2 GN) bis zu 7 Monaten (durchschnittlich 5 Monate).

9 Patienten (5 GN) wurden mehrmals (2 bis 7mal) über jeweils 1-3 Monate hohe Steroiddosen verabreicht. Steroide in hoher Dosis allein bzw. in Verbindung mit Chloroquin in 3 Fällen erhielten 14 Patienten (1 GN), in Kombination mit Azathioprin 25 (15 GN), wobei in 12 Fällen Azathioprin - und Steroidtherapie gleichzeitig begonnen wurde und in 13 Fällen die Azathiopringabe 1-8 Wochen (durchschnittlich 3 Wochen) später einsetzte. In 5 Fällen (alle GN) wurde zusätzlich Cyclophosphamid verwendet. Abgesehen von den 4 Todesfällen (3 GN), die unter hochdosierten Steroiden plus Immunosuppressiva auftraten, wurde bei 4 weiteren Patienten (Fall 21,33,46,53) keine Steroiderhaltungstherapie durchgeführt.
Bei 41 Patienten (19 GN) wurde niedrig dosiert mit Steroiden behandelt mit einer mittleren Tagesdosis von 10-20 mg, davon 13 über einen Zeitraum bis zu 1 Jahr, 7 bis zu 2, 9 bis zu 3, 7 bis zu 5 und 5 länger als 5 Jahre (durchschnittlich 10 Jahre bei einer Spannweite von 6 bis 13 Jahren). Bei 7 der Patienten war keine Hochdosis-Steroidtherapie vorausgegangen, bei 2 ACTH-Gabe. 23 Patienten (8 GN) erhielten Steroide allein bzw. in Verbindung mit Chloroquin in 6 Fällen, 33 (16 GN) zusätzlich Azathioprin, davon 4 (Fall 22,34,35,45) zeitweise monatlich altenierend mit Methotrexat, 2 (Fall 3,7) über 1 bzw. 5 Monate in Kombination mit Cyclophosphamid und 1 (Fall 22) mit Chlorambucil über 3 Monate.
Der gleichen Patientin wurde ein Steroidstoß mit 1 g/d Prednison i.v. über 3 Tage verabreicht - ohne therapeutischen Efekt, zweien (Fall 12,23) mehrmonatig bzw. 3 1/2 Jahre ACTH (5 - 20 E./Woche). 4 Patienten (Fall 26,27,28,29) bekamen nie Steroide, davon Fall 29 trotz hoher Krankheitsaktivität (AI 11). 2 von ihnen standen während der kurzen Beobachtungszeit von 4 Monaten bzw. 1 Jahr unter Chloroquin, 2 annähernd 2 Jahre unter Azathioprin bzw. im weiteren ohne Medikation.

b.) Immunosuppressiva

42 Patienten (20 GN) wurden zumindest zeitweise mit Azathioprin behandelt, 15 Patienten bis zu 6 Monaten, 5 bis zu einem, 10 bis zu 2, 6 bis zu 3 und 6 länger als 3 Jahre

(zwischen 3 1/2 und 5 Jahren).
Bei 10 Patienten wurde die Azathioprintherapie mit Unterbrechungen durchgeführt. 9 Patienten (2 GN) wurde Azathioprin immer (Fall 28,29 jeweils etwa 2 Jahre) oder teils (Fall 10,22,24,41,42,44,50) zwischen 6 Wochen und 2 Jahren (durchschnittlich 1 Jahr) ohne zusätzliche Steroide gegeben. Fall 51 wurde nach 1jähriger Behandlung mit Azathioprin 150 mg/d auf 6-Mercaptopurin 100 mg/d umgesetzt und blieb über 3 Jahre stabil. Da Azathioprin als Purinantagonist gleichartig verstoffwechselt wird, wird diese Patientin der Rubrik Azathioprin zugeordnet.

Cyclophosphamid bzw. in Fall 17 Trofosphamid (Ixoten (R)) wurde 8 Patienten (alle GN) zwischen 2 Wochen und 6 Monaten (durchschnittlich 2 Monate) verabfolgt. 3 Patienten (Fall 2, 7,8) entwickelten darunter eine Sepsis, 2 davon mit tödlichem Ausgang. 1 Patientin (Fall 17), die als einzige nicht zusätzlich Steroide bekam, erlebte eine massive Verschlechterung der seit 15 Jahren bestehenden hämolytischen Anämie mit einem Hb-Abfall bis 4 g%. In Fall 3,5,14 und 21 ist bei maximal 8wöchiger Gabe unter gleichzeitiger hochdosierter Steroidmedikation keine Beurteilung möglich,

Methotrexat in einer mittleren Dosis von 10-15 mg/Woche erhielten 5 Patienten, 3 davon nur kurzfristig bis zu 4 Monaten (Fall 21,22,34), 4 im monatlichen Wechsel mit Azathioprin und zusätzlich niedrig dosierten Steroiden nach dem sogenannten Miescher-Schema (245). In Fall 21 zwangen Mundulcera nach nur 1wöchiger Behandlung zum Absetzen, in Fall 22 war kein Effekt erkennbar, Fall 35 machte während 1 1/2jähriger Therapie 2 Exazerbationen durch, Fall 45 ist während knapp 5jähriger Medikation beschwerdefrei und steht ebenso wie Fall 34 weiterhin unter dieser Medikation.

Chlorambucil wurde einzig in Fall 22 verwendet: Nach 1monatiger Therapie mit Chlorambucil 15 mg/d plus Prednison 20mg/d fiel die DNS-BK, die in den vorausgegangenen 1 1/2 Jahren bei

engmaschiger Kontrolle ständig um 90% lag, auf 28%, gefolgt von einer deutlichen klinischen Besserung mit einer zeitlichen Verzögerung von 2 Monaten und gleichzeitigem C_3-Anstieg von 45 auf 90 mg%. 3 Monate nach dem Absetzen von Chlorambucil wegen eines Herpes Zoster, der neben der sich unter Chlorambucil entwickelnden Lungenfibrose aufgetreten war, kam es zur erneuten Exazerbation bei gleichzeitigem Hochschnellen der DNS-BK auf 85% und C_3-Abfall auf 40 mg%, die auch durch nochmaligen Einsatz von Chlorambucil 10 mg/d über 1 Monat nicht beherrschbar war.

c.) Chloroquin

14 Patienten erhielten Chloroquin in einer Dosierung von 250 mg/d über einen Zeitraum von 3 Monaten bis zu 10 Jahren (durchschnittlich 2,5 Jahre). 7 Patienten wurde Chloroquin ohne Zusatzmedikation verabreicht, dabei in Fall 38 3 Jahre vor Ausbruch des SLE bei disseminiertem discoiden LE. Während in Fall 26,27,53 sich die arthritischen Beschwerden wesentlich besserten oder verschwanden, bestanden sie in Fall 25 und 28 unverändert fort. Bei weiteren 6 Patienten (Fall 20, 24,31,36,40,46) erhielten Chloroquin plus Steroide, 2 (Fall 19, 22) zusätzlich noch Azathioprin.

3. Therapieeffekte auf klinischen Verlauf und serologische Befunde

a) Klinischer Status bei letzter Kontrolle

Während bei kurzen Beobachtungszeiten nur ein Vergleich des klinischen Status bei letzter Kontrolle mit dem initialen Zustandsbild möglich ist, soll bei langen Verläufen über mehrere Jahre die gesamte Entwicklung in die Beurteilung einfließen.

Tabelle 34: Klinischer Status bei letzter Kontrolle, differenziert nach Patienten mit und ohne schwerer GN.

		gebessert	unverändert	verschlechtert	verstorben
Gesamtfallzahl:	53	22	15	3	13
%		41,5	28,3	5,7	24,5
schwere GN:	23	7	3	2	11
%		30,5	13,0	8,7	47,8
ohne erhebliche GN:	30	15	12	1	2
%		50,0	40,0	3,3	6,7

Wie Tabelle 34 zeigt, differiert das Ergebnis bei Patienten mit und ohne schwerwiegender GN erheblich: Während von 30 Patienten ohne bedeutende GN 15(= 50%) gebessert, 12(= 40%) unverändert, 1 (= 3,3%) verschlechtert und 2 (= 6,7%) verstorben sind, lauten die entsprechenden Zahlen für die 23 Patienten mit schweren GN-Formen 6 (= 30,5%) bzw. 3(= 13,0%) bzw. 2 (= 8,7%) bzw. 11 (= 47,8%).

Von den insgesamt 22 (= 41,5%) gebesserten Patienten erhielten 14 (Fall 9,13,15,16,18,19,20,32,33,38,39, 41,44,50) über einen Zeitraum zwischen 6 Wochen und 4 Jahren (durchschnittlich 1,5 Jahre) Steroide und Azathioprin, wobei bei 11 von ihnen die Therapie mit hochdosierten Steroiden eingeleitet wurde. Bei 6 Patienten (Fall 34,40,45,48,49,52) wurde die Besserung allein durch Steroide (3 Monate - 3 Jahre, durchschnittlich 1,2 Jahre) herbeigeführt, davon bei 5 mit hoher Initialdosis,und bei 3 von ihnen mit einer Kombination mit Azathioprin bzw. Methotrexat aufrecht erhalten. 2 Patienten (Fall 26,27) bekamen über 4 Monate bzw. 1 Jahr nur Chloroquin.
Von den 15 Patienten (= 28,3%), die als unverändert bewertet wurden, zeigten 12 (Fall 17,24,25,28,29,31, 36,42,43,47,51,53) einen chronischen, relativ stabilen

Verlauf mit mäßigen Symptomen, wie Arthralgien, discoide Hautveränderungen oder Thrombopenie,und 3 ein remittierendes Bild. 3 der erstgenannten Patienten (Fall 42,47,51) wurden mit Steroiden plus Azathioprin (9 Monate - 4 Jahre, durchschnittlich 2,3 Jahre) behandelt, 4 (Fall 25,31,36,43) meist mit Steroiden allein bzw. in Kombination mit Chloroquin (1 1/2 - 13 Jahre, durchschnittlich 6 Jahre), 3 (Fall 24,28,29) ganz oder überwiegend mit Azathioprin allein (alle 3 annähernd 2 Jahre), 1 (Fall 17) 6 Monate nur mit Trofosphamid und 1 (Fall 53) 15 Monate nur mit Resochin. 7 der letztgenannten Patienten waren zwischen 9 Monaten und 3 Jahren (durchschnittlich 1,3 Jahre) ohne Medikation. Von den Patienten mit remittierendem Verlauf erhielten 2 (Fall 14,30) 2 bzw. 5 Jahre Steroide plus Azathioprin, Fall 11 wurde von anfänglicher alleiniger Steroidgabe (6 Monate, davon 3 Monate hochdosiert) auf zusätzlich Azathioprin umgestellt.

3 Patienten (= 5,7%) hatten sich <u>verschlechtert</u>:
In Fall 12 trat bei 16jähriger Beobachtungsdauer, davon 14 Jahre medikamentfrei, eine im letzten Jahr zunehmende Niereninsuffizienz auf, in Fall 21 nach 3jähriger Remission ohne Therapie eine erneute Exazerbation 3 Monate nach Interruptio, nachdem sich der erste Krankheitsschub 3 Wochen post partum entwickelt hatte. In Fall 46 bestand die Verschlechterung in erster Linie in der Progredienz des wahrscheinlich krankheitsunabhängigen Hypertonus.

13 Patienten (= 24,5%) waren <u>verstorben,</u> darunter 1 Fall an Myokardinfarkt bei abfallender SLE-Aktivität. Von den restlichen 12 standen 2 (Fall 2,8) unter hochdosiert Steroiden plus Endoxan (beide Sepsis), 6 (Fall 1,6,10,23,35,37) unter Steroiden plus Azathioprin bzw. alternierend mit Methotrexat in 1 Fall (1 Sepsis); bei 4 wurde die Therapie mit Steroiden in Verbindung mit Azathioprin eingeleitet, bei Ineffektivität bzw.

Exazerbation ein kurzzeitiger Versuch mit Endoxan (Fall 3,5,7) bzw. Methotrexat oder Chlorambucil (Fall 22) unternommen, und bei fortschreitender Niereninsuffizienz nur Steroide in niedriger Dosierung gegeben.

b.) Klinischer Verlauf nach mindestens 12monatiger Therapie in Abhängigkeit von der Medikation.

Im folgenden soll die Wirkung auf den klinischen Verlauf nach mindestens 1-jähriger Therapie mit Steroiden plus Azathioprin vergleichend mit alleiniger Steroid- bzw. alleiniger Azathiopringabe bzw. ohne oder ausschließlicher Chloroquinmedikation dargestellt werden. 16 Patienten (7 GN) wurden zwischen 1 und 5, durchschnittlich 2,8 Jahren mit Steroiden in Kombination mit Azathioprin (davon 2 monatlich alternierend mit Methotrexat) behandelt, davon 13 mit initial hoher Steroiddosis über im Mittel 2 Monate, die bei 6 vor (durchschnittlich 6 Wochen) und bei 7 gleichzeitig mit Azathioprin begonnen wurde. 6 von ihnen (Fall 15,16,19, 38,45,50) besserten sich, wobei in Fall 50 der Verlauf durch eine beherrschbare Agranulocytose kompliziert war. 3 Patienten (Fall 25,47,51) blieben stabil, 5 (Fall 7,14,23,30, 35) machten unter der Therapie zwischen 1 und 4 Exazerbationen durch, die in Fall 23 tödlich verlief. 2 Patienten (Fall 18,34) erlebten 1 bzw. 5 Monate nach dem Absetzen einer 1- bzw. 1 1/4-jährigen Azathiopringabe einen Krankheitsschub, der durch hochdosierte Steroide in den Griff bekommen wurde. 8 Patienten (kein Fall von GN)erhielten zwischen 1 und 13, durchschnittlich 4,5 Jahre nur Steroide; davon 6 mit hoher Anfangsdosis und 3 zusätzlich Chloroquin, 3 (Fall 25,48,49) besserten sich, 5 (Fall 31,36,42,43,47) nahmen einen milden, chronischen Verlauf.
5 Patienten (Fall 24,28,29,41,44), darunter kein Fall von erheblicher GN wurde zwischen 1 und 2, durchschnittlich 1,5 Jahre ausschließlich mit Azathioprin

therapiert. 4 von ihnen boten stabiles Bild. In Fall 29 nahm zwar die Krankheitsaktivität ab, die als Folge der wahrscheinlich SLE-bedingten Perikarditis constrictiva (368) eingetretene Herzinsuffizienz verstärkte sich jedoch.
15 Patienten (5 GN) erhielten zwischen 1 und 14, durchschnittlich 3,4 Jahre keine Medikation bzw. 3 von ihnen nur Resochin. 4 Patienten (Fall 12,14,22,39, davon 3 GN) waren 2 1/2 - 7 Jahre beschwerdefrei, Fall 27 besserte sich unter Resochin. 7 (Fall 21,24, 25, 28,41,43,53) blieben unverändert bei geringgradiger Symptomatik. 3 (Fall 17,32,46) verschlechterten sich, davon in Fall 17 mit mäßiger Aktivitätszunahme 1/2 Jahr nach dem Absetzen einer 6-monatigen Trofosphamidtherapie, die jedoch nicht medikamentös angegangen wurde.

c.) Vergleich der Wirkung von alleiniger Steroidtherapie, Kombinationstherapie mit Azathioprin und alleiniger Azathioprintherapie auf die serologischen Parameter in Korrelation zum klinischen Verlauf

Es werden 38 Patienten, von denen ausreichend klinische und serologische Daten zur Verfügung standen, für den Vergleich der Wirkung von Steroiden allein, kombiniert mit Azathioprin und ausschließlich Azathioprin in Betracht gezogen, wobei 4 Patienten (Fall 42,43,44,50) auf Grund eines Therapiewechsels mehrfach aufgeführt sind.

α) Steroide plus Azathioprin

28 Patienten (15 GN) wurden zwischen 6 Wochen und 5 Jahren (durchschnittlich 1,7 Jahre) mit Steroiden plus Azathioprin therapiert. 3 Patienten waren mit alleinigen Steroiden,1 nur mit Azathioprin vorbehandelt. 22 (13 GN) von ihnen erhielten hochdosiert Steroide über 1-5 Monate (durchschnittlich 2 Monate), davon 20 initial und 2, nachdem bereits eine Kombina-

tionstherapie vorausgegangen war. In 10 Fällen wurde mit der hochdosierten Steroid- und Azathiopringabe gleichzeitig begonnen, bei 9 wurde mit den Steroiden zwischen 2 und 12 Wochen (durchschnittlich 4 Wochen) früher angefangen. Fall 45 stand bereits 3 Monate unter Steroiderhaltungsdosis, bevor die Kombinationstherapie einsetzte.

Bei 14 Patienten (10 GN) kam es zu einem Abfall der DNS-BK von mindestens 40 rel.%, davon bei 10 bis in den Normbereich. Bei 11 trat dies in Verbindung mit einem C_3-Anstieg, bei 3 mit C_3-Erniedrigung bzw. weiterhin tiefen C_3-Werten auf. Alle 10 Patienten (9 GN) mit einem DNS-BK-Abfall innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn (durchschnittlich 6 Wochen mit einem Minimum von 2 Wochen) bekamen initial hohe Steroiddosen. Bei 3 Patienten (Fall 6,22,23 alle GN) blieb die DNS-BK unverändert hoch bzw. stieg stark an, wie in Fall 30, wobei bei dreien C_3 erheblich erniedrigt war. In 3 Fällen lag die DNS-BK weiterhin innerhalb der Norm, bei 5 (1 GN) variierte sie zwischen normal und mäßig erhöht bis 40%.

Die ANA blieben bei 13 unverändert hoch, mit einem Titer von mindestens 1:100 in der Immunfluoreszenz, bei 14 (9 GN) nahmen sie ab, davon bei 3 um wenigstens 2 Titerstufen auf 1:50, bei 7 (6 GN) wurden sie schwachpositiv bzw. 1:10, bei 4 (2 GN) negativ. Bei 4 Patienten (Fall 5,10,13,38) hinkte der ANA-Abfall der Erniedrigung der DNS-BK um 1 - 4 Monate hinterher. In Fall 15, wo eine ANA-Negativität innerhalb von 3 Monaten erreicht wurde, kam es bei Dosisreduktion beider Medikamente wieder zum Anstieg. In Fall 13,19,47 dauerte es bis zur Negativierung zwischen 5 Monaten und 1 1/2 Jahren.

Eine Zunahme des C_3 um mindestens 20 mg% wurde in 15 Fällen (9 GN) registriert, davon 2 im subnormalen Bereich. 11mal wurde dies von einem DNS-BK-Abfall be-

gleitet; bei 4 lag die DNS-BK bereits im niedrigen Bereich. Bei 4 Patienten (1 GN) verblieb C_3 weiterhin normal, bei 2 (Fall 14,45) variierte es zwischen normalen und tiefen Werten, ohne daß eine deutliche Beziehung zum klinischen Status erkennbar war. In 5 Fällen (2 GN) fiel C_3 unverändert niedrig aus. Bei den 3 Patienten (Fall 6, 23, 30), bei denen zugleich auch die DNS-BK hoch war, stand eine Exazerbation bevor, die bei 2 zum Tode führte. Bei 2 Patienten wurde ein gleichzeitiger Abfall von C_3 und DNS-BK beobachtet, in Fall 7 bei erheblicher klinischer Aktivitätszu-, in Fall 4 dagegen -abnahme.

Klinisch besserten sich 14 Patienten (7 GN), alle innerhalb von 3 Monaten, wobei in Fall 13 und 19 gegenüber dem DNS-BK-Abfall eine zeitliche Verzögerung von 4-6 Wochen zu bemerken war. Bei 12 von ihnen war die initiale Steroiddosis hoch. In 9 Fällen (7 GN) war ein Abfall der DNS-BK, in 10 (6 GN) ein Anstieg von C_3, und bei 8 (6 GN) sowohl DNS-BK-Abfall, als auch C_3-Zunahme zu verzeichnen. Umgekehrt kam es zu einer DNS-BK-Erhöhung nur in Fall 50 nach Absetzen von Azathioprin wegen Agranulocytose bei gleichzeitiger Steroiddosisreduktion,und zum Abfall von C_3 nur in Fall 4 in Diskordanz zur sich gleichfalls senkenden DNS-BK.

5 Patienten (Fall 42, 43, 47, 51, 52, kein Fall von GN) zeigten einen milden Verlauf. Bei 2 kam es zu einem DNS-BK-Abfall, bei 3 war sie bereits zu Therapiebeginn niedrig. Ein C_3-Anstieg war in 2 Fällen zu beobachten, davon in Fall 51 allerdings erst, nachdem nach 2jähriger Kombinationstherapie kurzfristig hochdosiert Steroide gegeben wurden. Bei 2 lagen bereits normale C_3-Werte vor. Nur in Fall 42 mit Thrombopenie als Hauptsymptom blieb C_3 erniedrigt.

Es bleibt festzuhalten, daß - abgesehen von dem beschriebenen Fall 50 - bei allen 19 Patienten, die sich besserten bzw. einen chronisch milden Verlauf zeigten, die DNS-BK entweder abfiel (bei 11), oder weiterhin im niedrigen Bereich bis 40% schwankte (bei 7).

Bei 7 Patienten (alle GN) war der klinische Zustand unverändert schlecht bei 3 (Fall 5,20,22) bzw. verschlechterte sich bei 4 (Fall 6,7,10,23). In den beiden Fällen mit gleichzeitig hoher DNS-BK (über 90%) und tiefem C_3 kam es zur tödlichen Exzerbation. In 2 Fällen normalisierte sich sowohl die DNS-BK, als auch die C_3-Konzentration zunahm: In Fall 10 war dies begleitet von einer Aktivitätsabnahme bei fortschreitender Niereninsuffizienz mit ihren Sekundärkomplikationen. In Fall 5, wo die C_3-Erhöhung nur innerhalb des subnormalen Bereichs stattfand, trat zwar 4 Wochen nach Absetzen von Azathioprin eine vorübergehende Teilremission ein, der jedoch nach weiteren 4 Monaten ein neuerlicher schwerer Krankheitsschub folgte. Fall 20 mit gering erhöhter DNS-BK und normalem C_3 besserte sich erst, nachdem zwischenzeitlich Steroide in hoher Dosis eingesetzt wurden.
Es sei darauf hingewiesen, daß nur 2 der 7 Patienten mit schlechtem Verlauf die Konstellation von hoher DNS-BK und niedrigem C_3 zeigten, während bei 5 zumindest einer der beiden Parameter, bei dreien sogar beide eine Normalisierungstendenz erkennen ließen.

β) Alleinige Steroidtherapie

9 Patienten (1 GN) erhielten zwischen 4 Monaten und 13 Jahren (durchschnittlich 2,5 Jahre) ausschließlich Steroide. In 2 Fällen war eine Kombinationstherapie mit Azathioprin vorausgegangen. Bei 7 von ihnen wurde initial eine hohe Steroiddosis über 4-12 , durchschnittlich 6 Wochen, eingesetzt.
Ein DNS-BK-Abfall von mindestens 40 rel.% wurde bei 3 (1 GN) innerhalb des ersten Monats verzeichnet, die sich bei 2 von ihnen (Fall 40,49) nach weiteren 2 bzw. 9 Monaten ganz normalisierte. Unverändert hoch blieb die DNS-BK in Fall 42 und 52, wobei sie allerdings bei der Patientin mit dem Hydantoin-induziertem LE nach später erfolgter zusätzlicher Azathiopringabe abfiel. Bei 4 Patien-

ten (Fall 31,34,43,48) war die DNS-BK weiterhin normal bis gering erhöht.
Die ANA persistierten in 6 Fällen unverändert hoch, bei 2 wurden sie schwach-positiv, davon in Fall 11 mit GN bereits nach 1monatiger Therapie und erneutem Anstieg bei Dosisreduktion, und in Fall 49 erst nach 1 1/2jähriger Therapiedauer.
Zu einem C_3 -Anstieg kam es in 4 Fällen, in Fall 34 mit disseminierten discoiden Hautveränderungen,und Fall 42 mit Thrombopenie blieb es niedrig, bei 3 lag es bereits bei Therapiebeginn im Normbereich.
Klinisch besserten sich 5 Patienten, 2 in Verbindung mit einem DNS-BK-Abfall bei gleichzeitigem C_3-Anstieg (Fall 49) bzw. bereits normalem C_3 (Fall 40), 2 bei vorliegender niedriger DNS-BK in Begleitung mit C_3-Zunahme (Fall 48) bzw. weiterhin niedrigem C_3 (Fall 34 mit dermaler Symptomatik),und 1 bei fortgesetzt hoher DNS-BK, aber C_3-Anstieg (Fall 52 Hydantoin-induziert). 3 Patienten nahmen einen milden Verlauf, 2 mit niedriger DNS-BK und normalem C_3 (Fall 31,43), 1 (Fall 42) trotz 6monatiger Persistenz von hoher DNS-BK und tiefem C_3. In Fall 11 (GN) mit DNS-BK-Abfall und C_3-Anstieg,allerdings nur im subnormalem Bereich zeigten sich nach anfänglicher Besserung bei Dosisreduktion bereits nach 4 Monaten erneut Aktivitätszeichen, verbunden mit Verschlechterung der serologischen Parameter, was schließlich zum Umsetzen auf Kombinationstherapie mit Azathioprin führte.
Es wird deutlich, daß auch unter alleiniger Steroidtherapie nur bei einer der 8 Patienten mit Besserung bzw. mildem Verlauf sowohl pathologische DNS-BK, als auch C_3-Werte persistierten, während bei 7 wenigstens einer der Parameter und bei 5 alle beide zum Normbereich hintendierten.

β) Alleinige Azathioprintherapie

6 Patienten (2, Fall 29 und 44 mit allerdings nur geringfügiger Nephritis) wurden zwischen 6 Monaten und 2 Jahren,

durchschnittlich 1,2 Jahre, nur mit Azathioprin behandelt. 5 von ihnen boten ein relativ mildes Bild, wobei bei 3 (Fall 41,44,50) bereits eine Besserung durch vorausgegangene Kombinationstherapie erzielt worden war. In Fall 29, wo die Therapie nur mit Azathioprin eingeleitet wurde, machten sich bei deutlicher Aktivitätsabnahme zunehmend die Folgeerscheinungen der konstriktiven Perikarditis bemerkbar. In 2 Fällen kam es zum DNS-BK-Abfall, der allerdings in Fall 29, ebenso wie der C_3-Anstieg, sehr langsam über 2 Jahre ablief,und in Fall 44 mit geringfügiger Nephritissymptomatik mit tiefen C_3-Spiegeln einherging. In Fall 28 blieb bei normalem C_3 die DNS-BK unverändert hoch um 80%. Bei 3 zeigte die DNS-BK normale bis leicht erhöhte Werte, verbunden mit im Normbereich liegendem C_3 bei 2 (Fall 41,50) und schwankenden C_3-Konzentrationen in Fall 42. Hohe ANA-Titer persistierten bei 4; in Fall 41 wurden bereits vor Therapieeinleitung niedrige Titer gemessen.

Die eingeschränkte Vergleichbarkeit der 3 Therapiegruppen im Hinblick auf Größe und Zusammensetzung des Patientenkollektivs im Auge behaltend, läßt sich zusammenfassend doch sagen:

- Der Effekt auf die serologischen Parameter scheint in erster Linie den Steroiden und weniger dem Azathioprin zuzuschreiben zu sein.
- Eine Azathioprin-Zusatztherapie kann klinische Exazerbationen nicht verhindern.
- Bei vorbehandelten Patienten muß eine klinische Verschlechterung nicht in jedem Fall in immunologischen Phänomenen zum Ausdruck kommen.
- Sowohl unter Kombinations-, als auch unter alleiniger Steroidtherapie besteht im allgemeinen eine gute Korrelation zwischen klinisch günstigem Verlauf und Normalisierung der serologischen Parameter.

4. Unterschiede im therapeutischen Vorgehen bei Patienten mit und ohne erheblicher GN

Tabelle 35: Überblick über die Therapie bei Patienten mit und ohne schwerer GN

		Steroide niedr. Dosis	Steroide hohe Dosis	Azathioprin	Cyclophosphamid	Methotrexat	nur Resachin	keine Therapie
GN:	Fallzahl 23	19	20	20	8	2	0	5
	mittlere Dauer	2,3 J.	10 Wo.	1,5 J.	2 Mo.			6 J.
	Spannweite:	1 Mo.- 11 J.	2 Wo.- 12 Mon.	1Mon.- 5 J.	2 Wo.- 6 Mo.	1 Wo.- 4 Mon.		1-14 J.
ohne erhebl. GN:	Fallzahl 30	22	20	22	0	3	6	12
	mittlere Dauer	3,5 J.	8 Wo.	1,7 J.			1 J.	1,5 J.
	Spannweite:	5 Mo.- 13 J.	3 Wo.- 5 Mo.	3 Wo.- 4 1/4 J.		1 Mo.- 4 3/4 J.	3 Mo.- 2 J.	9 Mo.- 3 J.

Beim Vergleich des therapeutischen Vorgehens bei Patienten mit erheblicher GN und solchen ohne wesentliche Nierenbefunde ist folgendes zu bemerken (Tab. 35). Alle 23 GN-Patienten erhielten wenigstens einmal im Verlauf Steroide, während dies bei 4 der 30 Patienten ohne schwerer GN nicht der Fall war. Die mittlere Dauer niedrig dosierter Steroidgabe liegt bei Patienten ohne GN mit 3,5 Jahren (Spannweite 5 Monate - 13 Jahre) etwas höher als bei GN-Fällen mit 2, 3 Jahren (10 Monate - 11 Jahre). 20 (= 95,6%) der GN-Patienten wurden durchschnittlich 10 Wochen (2 Wochen - 12 Monate) initial oder itermittierend, davon 5 zwischen 2-und 7mal mit hoher Steroiddosis behandelt. 2 GN-Fälle bekamen bei Erkrankungsbeginn ACTH. Von den Patienten ohne GN wurden 20 (= 66,7%) mit hochdosierten Steroiden angegangen, durchschnittlich über 8 Wochen (3 Wochen - 5 Mo-

nate), davon 4 zwischen 2- und 3mal. Ein GN-Fall und 3 Patienten ohne GN erhielten keine Steroiderhaltungstherapie. Bei allen GN-Patienten wurde zumindest ein Versuch mit Immunosuppressiva unternommen, bei 20 (= 86,9%) mit Azathioprin über im Mittel 1,5 Jahre (1 Monat - 5 Jahre), bei 3 ausschließlich und 4 zusätzlich auch mit Cyclophosphamid, allerdings durchschnittlich nur über 2 Monate (2 Wochen - 6 Monate). Bei 6 Patienten wurde das Immunosuppressivum ein- oder mehrmals gewechselt, dabei in 4 Fällen von Azathioprin auf kurzzeitig Cyclophosphamid. In 2 Fällen wurde Methotrexat (1 Woche und 4 Monate) eingesetzt. Von den Patienten ohne GN erhielten 22 (= 73,3%) über durchschnittlich 1,7 Jahre (3 Wochen - 4,7 Jahre) Azathioprin, davon 3 zumindest zeitweise monatlich alternierend mit Methotrexat (maximal 4,7 Jahre). Bei 7 von ihnen war Azathioprin durchschnittlich 1,2 Jahre (6 Monate - 2 Jahre) das alleinige Therapeutikum, was nur für 2 GN-Patienten (Fall 6 und 22 über 6 Wochen bzw. 10 Monate) zutraf.
6 Patienten dabei jedoch kein GN-Fall, bekamen zwischen 3 Monaten und 2 Jahren (durchschnittlich 1 Jahr) ausschließlich Chloroquin. Auffällig ist, daß von den GN-Patienten zwar nur wenige, nämlich 5 (= 21,7%) zeitweise ohne Medikation waren, dafür aber über lange Zeiträume von 1 bis zu 14 Jahren (durchschnittlich 6 Jahre), während 12 Fälle ohne GN (= 40%) zeitweise ohne Medikation waren, dabei aber mit 9 Monaten bis zu 3 Jahren (durchschnittlich 1,5 Jahren) von wesentlich kürzerer Dauer.

5. Gründe für das Absetzen bzw. Änderung der Medikation

Im folgenden soll erläutert werden, aus welchen Gründen es zum Absetzen bzw. Wechsel der Medikation kam. Bei 18 Patienten wurden während der gesamten Beobachtungsdauer ohne Unterbrechung die gleichen Substanzen verwendet, wenn auch in unterschiedlicher Dosierung, bei 14 wurde einmal, bei 12 zweimal, bei 6 dreimal, bei 3 bis zu neunmal eine Änderung vorgenommen.

a) Ineffizienz

Als Beispiele seien das Umstellen von Azathioprin auf Endoxan bzw. die zusätzliche Endoxangabe in Fall 5, 7 und 14 genannt, des weiteren der Zusatz von Azathioprin zu den hochdosierten Steroiden in Fall 11 und der sehr häufige Therapiewechsel in Fall 22 bei offenbarer Refraktärität.

b) Absetzen bei Besserung

Erwähnt seien Fall 28, 41, 44, bei denen bei mildem Verlauf Azathioprin verlassen und auf jegliche Therapie verzichtet bzw. Chloroquin gegeben wurde. Solch ein Absetzen von Azathioprin kann sich jedoch, wie möglicherweise in Fall 3 fatal auswirken.

c) Absetzen wegen Nebenwirkungen

Illustriert sei dies am Fall 21 mit ulceröser Stomatitis unter Methotrexat, Fall 22 und 47, mit Herpes Zoster unter Chlorambucil bzw. Azathioprin plus Steroiden, Fall 5o mit Agranulocytose unter Azathioprin, Fall 30 mit **Pyarthros** unter Steroiden. Beobachtung verdient Fall 34, bei dem Prednison wegen eines schlecht heilenden Ulcus cruris als vermeintliche Folge der Steroidtherapie abgesetzt wurde, was wohl eher als Zeichen der zunehmenden Krankheitsaktivität zu deuten gewesen wäre.

6. Adversive Medikamentenwirkungen

a) Exazerbation nach Azathioprinentzug

Mehrfach wurden therapeutisch schwer angehbare und tödlich verlaufende Exazerbationen nach dem Absetzen einer Langzeit-Azathioprinmedikation mit einer zeitlichen Verzögerung von durchschnittlich 3 Monaten beobachtet (149, 222,315). Bei 4 der untersuchten Patienten konnte eine solche zeitliche Beziehung mit einem Intervall zwischen 1 und 6 Monaten auch nach kurzfristiger Azathiopringabe festgestellt werden.

In Fall 3 trat 4 Wochen nach dem Abbruch einer 2-monatigen Azathioprinbehandlung mit 150 mg/d eine plötzliche massive Verschlechterung der Nierenfunktion ein, mit Anstieg des Serumkreatinins von 1,0 auf über 10 mg%, und endete nach 10monatiger Hämodialyse unter anfänglich hochdosierten Steroiden, kurzzeitig in Kombination mit Cyclophosphamid, letal.
In Fall 5 zeigte die Nephritis 5 Monate nach dem Absetzen von Azathioprin (3 Monate mit 100 mg/d) ebenfalls eine rasche Progredienz mit einer Kreatininerhöhung von Werten um 2,5 auf über 7 mg%. Die Patientin verstarb nach weiteren 5 Monaten unter nicht näher bekannten Umständen nach einer Therapie mit Decortin 10 mg/d.
In Fall 18 manifestierte sich 4 Wochen nach dem selbständigem Weglassen einer 15monatigen Behandlung mit Azathioprin 100 mg/d erneut ein nephrotisches Syndrom, das sich mit dem Wiedereinsetzen von Azathioprin und Steroiden besserte.
In Fall 34 exazerbierte das Krankheitsbild 6 Monate nach dem langsamen Ausschleichen einer 1-jährigen Therapie mit Azathioprin 150 mg/d, konnte aber mit Hilfe von Steroiden in hoher Dosis beherrscht werden.

b) Nebenwirkungen

α) Steroide und Immunosuppresiva

Ein erhebliches Risiko liegt in der Verstärkung der Infektionsanfälligkeit gegenüber Bakterien, Herpes Zoster, Pilzen und Protozoen, wie Toxoplasma gondii und Pneumocystis carinii (24,45,104,272), die an sich bereits auf Grund der gestörten zellulären Immunität (165) und der abnormen Immunantwort bei Niereninsuffizienz (64) erhöht ist.
Herpes Zoster wurde von Dubois (108) in 3,2% seiner 520 Fälle beobachtet. Im untersuchten Krankengut trat er bei 2 Patienten (= 3,8%) auf, einmal unter Prednison 5 mg/d plus Azathioprin 100 mg/d (Fall 47) und einmal un-

ter Decortin 15 mg/d plus Chlorambucil 15 mg/d (Fall 22). Als schwerwiegendste Komplikation war in 4 Fällen eine Sepsis (Tab. 36) zu verzeichnen, die bei dreien, darunter einer Patientin mit Soorsepsis,letal verlief. Alle 4 wurden hochdosiert mit Steroiden, 3 zusätzlich mit Endoxan und eine kombiniert mit Azathioprin behandelt.

Tabelle 36 : Therapie bei 4 Sepsisfällen

Fall	Steroide (mg/d)	Cyclophosphamid (mg/d)	Azathioprin (mg/d)	Therapiedauer (Wo.)	Bemerkungen
2	100-300	100-200		3	letal
7	100	50-100		4	grammnegativ
8	100	100		6	Agranulocytose letal
37	100-200		150-200	3	Soor, letal

β) Steroide

Zu den bekannten Steroidnebenwirkungen, wie Cushing-Syndrom, Diabetes, Elektrolytstörungen und Hypertonie, Ulcus ventriculi, Osteoporose, Psychose, Myopathie, Wundheilungs-,Wachstums- und fetale Entwicklungsstörungen und Thromboseneigung (140,193) kommen seltenere und weniger gut untersuchte hinzu: Pankreatitis (292), Katarakt, Glaukom (141,361), aseptische Knochennekrose (353), septische Arthritis (284), Hyperlipoproteinämie (205) mit beschleunigter Arteriosklerose und erhöhtem Myokardinfarktrisiko (60,349), transitonische Zunahme der Proteinurie zu Beginn einer hochdosierten Therapie (177), schließlich ein Steroid-induziertes Syndrom, das einen aktiven SLE imitiert (169). Unter den beobachteten Patienten wurden folgende Komplikationen gesehen: In Fall 9 nach 2 Wochen Decortin 80 - 100 mg/d eine psychotische Reaktion, die sich nach Dosisreduktion auf 40 mg/d innerhalb von wenigen

Tagen aufklärte; in Fall 11, einer 17jährigen Patientin, entwickelte sich nach 5monatiger Steroidtherapie (100 - 10 mg/d in abfallender Dosierung) ein posterioser subkapsulärer Katarkt; in Fall 30 trat unter Prednison 5 mg/d eine septische Arthritis auf.

Immunosuppressiva

Tabelle 37: Überblick über die hauptsächlichen Nebenwirkungen der drei gebräuchlichsten Immunosuppressiva Azathioprin, Cyclophosphamid und Methotrexat (nach Decker 89)

	Cyclophosamid	Azathioprin	Methotrexat
orale Ulcera	-	-	+
gastrointestinale Unverträglichkeit	+	+	+
Alopecie	++	-	+
Zystitis	++	-	-
Infektion	+	+	+
Teratogenese	+	+ (?)	+
Hepatotoxizität	-	+	++
Azoospermie	++	-	+
Anovulation	++	-	-
Neoplasie	+	+	?
Leukopenie	++	+	+

Neben der generellen Knochenmarksdepression steht beim Cyclophosphamid die hämorrhagische Zystitis, Alopecie und Sterilität, beim Azathioprin und 6-Mercaptopurin die Leberfunktionsstörungen, beim Methotrexat die Induktion von hepatischen Fibrosen und Zirrhosen und die Stomatitis im Vordergrund (Tab. 37).

In Fall 50 manifestierte sich nach 1monatiger Therapie mit Azathioprin 150 mg/d plus Prednison 60 mg/d eine Agranulocytose und massive Thrombopenie ($4000/mm^3$) bei gleich-

zeitigem Anstieg der Transaminasen, gamma-GT und alkalischer Phosphatase. Nach 4monatiger Azathioprinpause blieb bei erneutem Einsatz dieser Substanz in einer Dosierung von 35 mg/d das Blutbild normal. In Fall 21 zwangen unter 1wöchiger Methotrexatgabe (7,5 mg/Wo.) auftretende Mundulcera zum Absetzen. In Fall 22 ist die Lungenfibrose wahrscheinlich auf Chlorambucil (15 mg/d über 2 Monate) zurückzuführen.

δ) Antimalariamittel

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Chloroquin (Resochin (R)) sind Hornhautablagerungen (316) und Retinopathie (352). Bei insgesamt 14 über einen Zeitraum zwischen 3 Monaten und 10 Jahren (durchschnittlich 2,5 Jahre) mit Chloroquin behandelten Patienten mußte es in Fall 19 nach 2 1/2jähriger Therapie in einer Dosis von 250 mg/d wegen Corneaveränderungen verlassen werden. In Fall 38 hat eine 4jährige Chloroquingabe möglicherweise zur Neuromyopathie geführt (37,228,358).

G TODESURSACHEN UND ÜBERLEBENSZEITEN

I. Todesursachen

In der Vorantibiotika-Ära waren, wie aus der Autopsiestudie an 20 Fällen von Klemperer (200) ersichtlich ist, Infektionen mit 40% die häufigste Todesursache, gefolgt von zerebraler Vaskulitis mit 25%, Urämie dagegen nur in 5%.

Tabelle 38: Wandel der Todesursachen bei SLE-Patienten in den Jahren 1950 bis 1973 (nach Dubois 108)

Häufigkeit %	1950-55 (57 Fälle)	1956-62 (100 Fälle)	1963-73 (92 Fälle)	Gesamt (249 Fälle)
Urämie	26	36	14	26
ZNS-Lupus	26	11	8	13
Malignom	2	2	7	4
Infektion	16	12	18	15

Aus Tabelle 38 geht hervor, daß in den Jahren 1950 - 73 die Häufigkeit von Urämie und ZNS-Lupus als Todesursache deutlich abgenommen hat, während Malignome und in der letzten Zeit auch Infektionen an Bedeutung gewannen.

Urowitz (349) hat herausgearbeitet, daß bei frühem Tod innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung oft folgende Konstellation anzutreffen ist:
- aktiver SLE mit Nephritis
- hochdosierte Steroidtherapie
- Sepsis

bei spät eintretendem Tod hingegen:
- inaktive SLE
- niedrige Steroiddosis über lange Zeit
- Myokardinfarkt

Cheatum (74) stellte fest, daß in den ersten Krankheitsjahren der renale Tod dominiert, daß jedoch nach einem Verlauf von mehr als 8 Jahren, insbesondere bei Patienten ohne sig-

nifikante Nierenbeteiligung ZNS-Lupus vermehrt für den Tod verantwortlich ist.

Im untersuchten Krankengut sind 13 Todesfälle (Tab.40) zu verzeichnen, darunter ein Mann: 4 an akutem SLE (Fall 1,6, 22,23), 3 an Sepsis (Fall 2,8,37), 1 an Myokardinfarkt (Fall 4) 1 an Urämie (Fall 3), 4 aus unbekannter Ursache, davon 3 im Stadium der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz bei der letzten Kontrolle (Fall 5,7,10,35).

Tabelle 39: Todesursachen, aufgeschlüsselt nach SLE-bedingt, therapiebedingt (einschließlich Infektionen) und krankheitsunabhängig (mit Literaturvergleich)

	Dubois (108) (249 Fälle)	Estes (124) (53 Fälle)	eigene Patienten (13 Fälle)	
	%	%	%	Fallzahl
SLE-bedingt	47	68	38,4	5
therapiebedingt	19	17	23,1	3
krankheitsunabhängig	13	7	7,7	1
unbekannt	10	8	30,8	4

Tabelle 40: Krankheitsdauer, Todesursache und Nierenbeteiligung bei 13 Todesfällen

Fall	Krankheitsdauer ab Diagnose	ab Erstsymptom	Todesursache	schwere GN	histologisch gesichert
1	2 Mo.	1 J.	akuter LE	+	+
2	3 Wo.	6 Mo.	Sepsis	+	/
3	1 J.	7 J.	Urämie	+	+
4	3 1/2 J.	18 J.	Myokardinfarkt	+	+
5	1 J.	6 J.	unbekannt	+	+
6	1 1/4 J.	1 1/2 J.	akuter LE	+	+
7	7 J.	8 1/2 J.	unbekannt	+	/
8	6 Wo.	6 Wo.	Sepsis	+	+
10	2 J.	17 J.	unbekannt	+	+
22	12 J.	22 J.	akuter LE	+	+
23	11 J.	21 J.	akuter LE	+	+
35	3 J.	13 J.	unbekannt	0	
37	3 Wo.	1 J.	Sepsis	0	

11 der 13 Patienten litten an einer schweren Glomerulonephritis (9 davon histologisch gesichert) mit eingeschränkter Nierenfunktion. Unter den 6 Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung verstarben, waren 3 Fälle von Sepsis, 1 akuter LE, 1 Urämie und 1 unbekannter Ursache bei progredienter Niereninsuffizienz. Von den 3 Patientinnen (alle mit GN) mit langen Überlebenszeiten zwischen 7 und 12 Jahren ab Diagnose kamen 2 auf Grund von unbeherrschbaren Exazerbationen ad exitum (Tab. 40). Eine von ihnen (Fall 7) wurde vorwiegend mit Steroiden in Kombination mit Azathioprin, eine (Fall 23) meist nur mit Steroiden, zuletzt plus Azathioprin, in Fall 22 wurden neben 7 Jahren medikamentfreier Zeit Chloroquin, Steroide, Azathioprin, Methotrexat, Chlorambucil und Plasmapherese versucht.
Berechnet man die Krankheitsdauer ab Diagnosestellung, so kommt man im Mittel auf 3,2 Jahre (Spannweite zwischen 3 Wochen und 12 Jahren); setzt man den Erkrankungsbeginn mit dem Auftreten des Erstsymptoms an, so ergibt sich eine mittlere Dauer von 8,9 Jahren (Spannweite zwischen 6 Wochen und 22 Jahren).

II. Überlebenszeiten

1. Ergebnisse in der Literatur

Verschiedene Untersucher kommen bei der Schätzung der Überlebenszeit nach der Tafelmethode nach Merell (241) zu folgendem Ergebnis (Tab. 41).

Tabelle 41: Prozent der Überlebenden in Jahren nach der Diagnosestellung im Literaturvergleich

	Erscheinungsjahr	Fallzahl	1	2	3	4	5	10
			Jahre					
Merrell(241)*	1955	99	78	67	62	51	n.b.	n.b.
Kellum (199)	1964	299	89	80	75	70	69	54
Leonhardt (219)	1966	54	81	78	72	72	70	51
Siegel (325)	1969	292	85	80	70	65	63	50
Estes (124)	1971	150	98	92	90	85	77	59
Dubois (108)	1973	491	90	82	76	71	67	57

*ausgenommen der Serie von Merrel erhielten ungefähr 90% der Patienten Steroide

Zwei Punkte sind dabei hervorzuheben:

- Die Sterblichkeit ist am höchsten im ersten Jahr nach Diagnosestellung und beträgt danach konstant etwa 10% der Rate an Überlebenden pro Jahr.
- Innerhalb der letzten 15 Jahre Anstieg der 5-Jahresüberlebenszeit auf durchschnittlich 70%, was wohl in erster Linie auf die verbesserte Therapie, daneben aber auch auf die verfeinerte Diagnostik zurückzuführen ist.

Die Mortalität ist abhängig von der Art des Organbefalls und der Therapie. Die 4-Jahresüberlebensrate bei ZNS-Lupus wird mit 55% angegeben, wobei Krampfanfälle und funktionelle Psychosen mit 85% wesentlich besser als neurologische Ausfälle und organische Psychosyndrome mit 47% abschneiden (124). Prognostisch am entscheidensten ist die Nierenhistologie. Bei normalem Nierenbefund betrage die 5-Jahresüberlebenszeit 90% (279), bei membranöser GN zwischen 70% (31) und 85% (279) bei fokaler GN um 70% (31,124, 279).Die Ergebnisse bei diffus-proliferativer GN differieren.

Baldwin (279), Estes (124) und Cheatum (74) beschreiben eine 5-Jahresüberlebenszeit zwischen 20 und 29%, auch unter hochdosierter Steriotherapie (281). Dillard (74) erreichte unter hochdosierten Steroiden zusammen mit Stickstofflost eine 5-Jahresrate von 45%, Epstein (122) unter Steroiden plus Chlorambucil von 78%. Nanra (259) kam in einer 72 Patienten umfassenden Untersuchung, von denen 87% an diffus-proliferativer GN litten, auf eine 5- bzw. 10-Jahres-Überlebenszeit von 78 bis 56% unter Steroiden, teilweise in Verbindung mit Immunosuppressiva.

2. Krankheitsdauer beim untersuchten Patientenkollektiv

2.) Krankheitsdauer ab Diagnosestellung

Tabelle 42: Krankheitsdauer ab Diagnosestellung, differenziert nach Patienten mit und ohne erheblicher GN.

Jahre ab Diagnosestellung	1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-8	8-10	10-15	>15	gesamt
Gesamtkollektiv: Fallzahl	14	8	11	7	2	6	1	3	1	53
%	26,4	15,1	20,7	13,2	3,8	11,3	1,9	5,7	1,9	100
Todesfälle	6	2	1	1	0	1	0	2	0	13
signifikante GN	9	4	2	3	0	2	0	2	1	23
Todesfälle	5	2	0	1	0	1	0	2		11
ohne erhebliche GN	5	4	9	4	2	4	1	1	0	30
Todesfälle	1	0	1	0	0	0	0	0		2

Hervorzuheben ist, daß 6 der insgesamt 13 Todesfälle (= 46,1%) innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose auftraten. 14 von 23 GN-Patienten (= 60,7%) wurden länger als 1 Jahr nach Diagnosestellung beobachtet. 5 von ihnen verstarben innerhalb dieses Jahres. Bei den 30 Patienten ohne erheblicher GN war nur ein Todesfall innerhalb dieses Zeitraums zu verzeichnen. 25 Pat. (= 83,3%) verblieben über 1 Jahr in Kontrolle

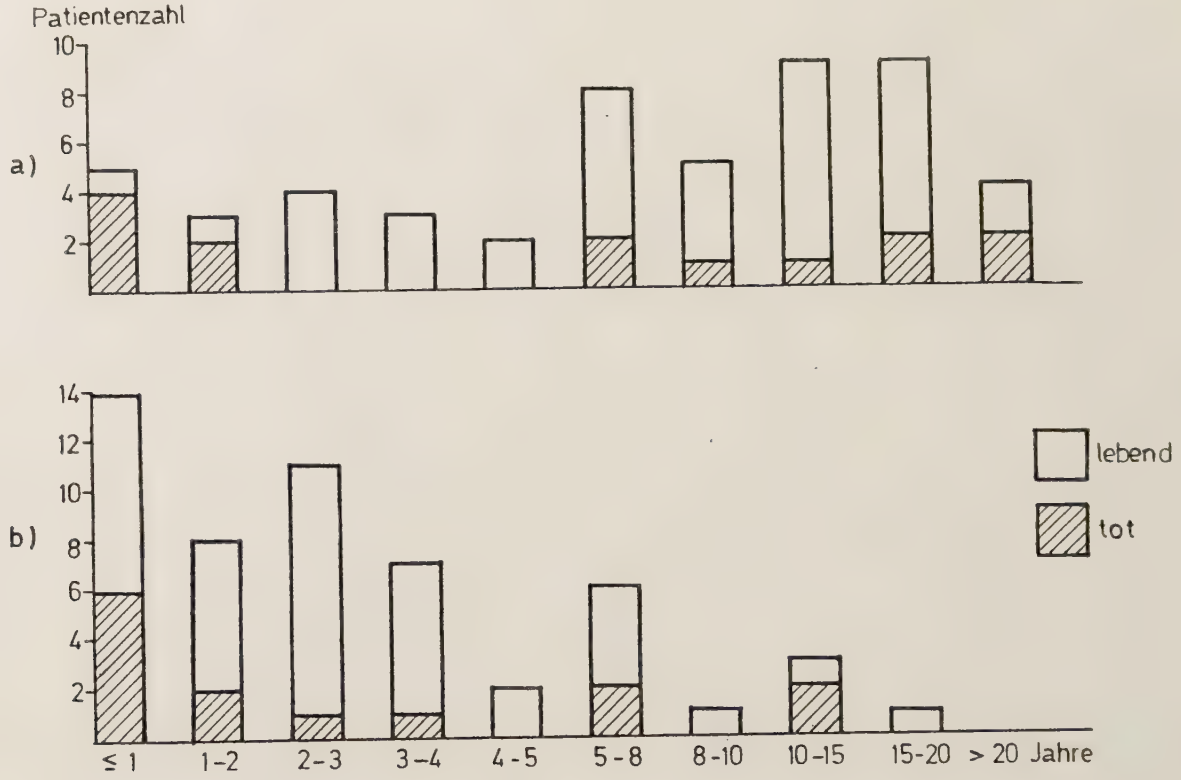


Abb. 26: Krankheitsdauer a., ab Erstsymtom bei 53 SLE-Patienten
b., ab Diagnosestellung

(vom Gesamtkollektiv 73,6%). Nach 3 Jahren waren 7 GN-Fälle und 2 Patienten ohne GN verstorben. Unter fortlaufender Beobachtung befanden sich noch 8 GN-Patienten (= 34 %) und 12 (= 40 %) der Patienten ohne wesentliche GN (Tab. 42). Die einzige Patientin mit einer bekannten Krankheitsdauer von mehr als 15 Jahren (Fall 12) litt an einer GN mit langsam progredienter Niereninsuffizienz und Hypertonie und erhielt abgesehen von kurzfristig niedrig dosierten Steroiden keine Therapie. Von den 11 Patienten, die länger als 5 Jahre beobachtet wurden, bekamen 4 Steroide in niedriger Dosis, davon 3 zusammen mit Chloroquin (Fall 25,31,36,43), 1 meist Azathioprin allein (Fall 41), 3 Steroide plus zumindest zeitweise Azathioprin (Fall 7,14,23, alle GN) und 1 Chloroquin,Steroide, Azathioprin, kurzfristig auch Methotrexat und Chlorambucil (Fall 22 mit GN). Abgesehen von der bereits oben genannten Patientin 12 waren 4 weitere Patienten (Fall 22,25, 41,43) zwischen 2 und 7 Jahren ohne Medikation.

b.) Krankheitsdauer ab Erstsymptom

Tabelle 43: Krankheitsdauer, ausgehend vom Zeitpunkt des Erstsymptoms, differenziert nach Patienten mit und ohne erheblicher GN (mit Literaturvergleich)

Jahre nach Erstsymptom		1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-8	8-10	10-15	15-20	> 20
eigene Pat.:	Fallzahl 52	5	3	4	3	2	8	5	9	9	4
	%	9,6	5,8	7,7	5,8	3,8	15,4	9,6	17,3	17,3	7,7
	Todesfälle	4	1	0	0	0	2	1	1	2	2
	GN:23	4	2	1	1	0	4	3	2	4	2
	Todesfälle	3	1	0	0	0	2	1	0	2	2
ohne erhebliche GN:29		1	1	3	2	2	4	2	7	5	2
	Todesfälle	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Dubois (103):520 Fälle											
	%	13,8	9,4	8,1	5,6	7,5	18,3	7,3	15,4	6,7	7,9

Ausgehend von der Initialsymptomatik überlebten 47 Pat. (= 90,4%, vergl. Dubois 86,2%; Tab. 43) das erste Krankheitsjahr, wobei Patienten mit schwerer GN mit 82,6% und solche ohne erhebliche Nierenbeteiligung mit 96,6% deutlich differierten (Tab. 44). Bei 40 Patienten (= 76,9%, vergl. Dubois 68,7%) erstreckte sich der Verlauf über mehr als 3 Jahre, davon bei 18 (= 34,6%, Dubois 38,7%) bis zu 10, bei 9 (= 17,3%, Dubois 15,4%) bis zu 15 und bei 13 (= 25%, Dubois 14,6%) über mehr als 15 Jahre. Von den 4 Patienten (= 7,7%) mit einer angenommenen über 20jährigen Krankheitsdauer verstarben 2 GN-Patientinnen (Fall 22,23) an unbeherrschbaren Exazerbationen.

Tabelle 44: Vergleich des Prozentsatzes der Überlebenden mit und ohne schwerer GN 1,3,5 und 10 Jahre nach Erstsymptom bzw. Diagnosestellung

Jahre	nach Erstsymptom Überlebende % ohne erhebl. GN	schwere GN	nach Diagnosestellung Überlebende % ohne erhebl. GN	schwere GN
1	96,6	82,6	83,3	60,9
3	82,8	69,6	40,0	34,8
5	69,0	65,2	20,0	21,7
10	48,3	34,8	3,3	13,0

Der Grund für die niedrigen Überlebensraten 3 Jahre nach Diagnosestellung liegt darin, daß ein Teil der Patienten aus den Augen verloren und ein Teil erst relativ kurz vor Beendigung der Untersuchung diagnostiziert wurde. Bei 3 der 4 GN-Patientinnen, die innerhalb des 1. Jahres nach Erstsymptom ausschieden, handelt es sich um Todesfälle. Dies unterstreicht die These von Merrell (241), daß früh diagnostizierte Fälle oft eine schlechtere Prognose haben, da meist eine schwerere Verlaufsform vorliegt.

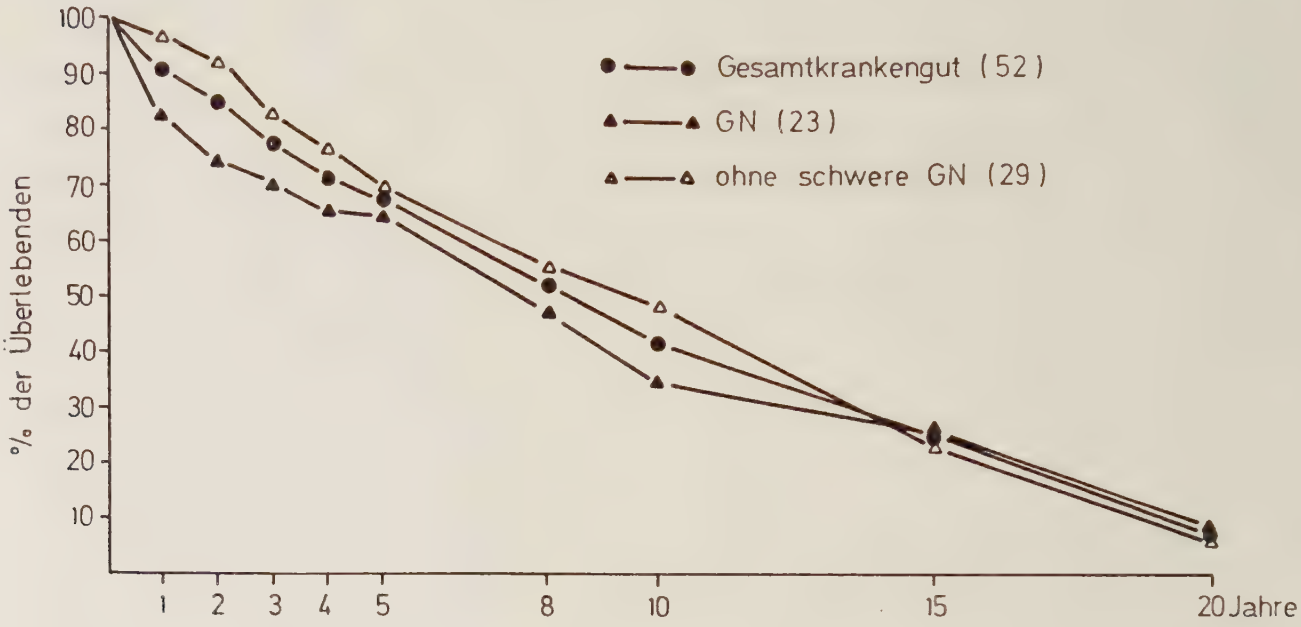


Abb. 27: Kumulative Prozent der Überlebenden nach Erstsymtom, differenziert nach Patienten mit schwerer GN (23) und ohne erheblicher renaler Symptomatik (29)

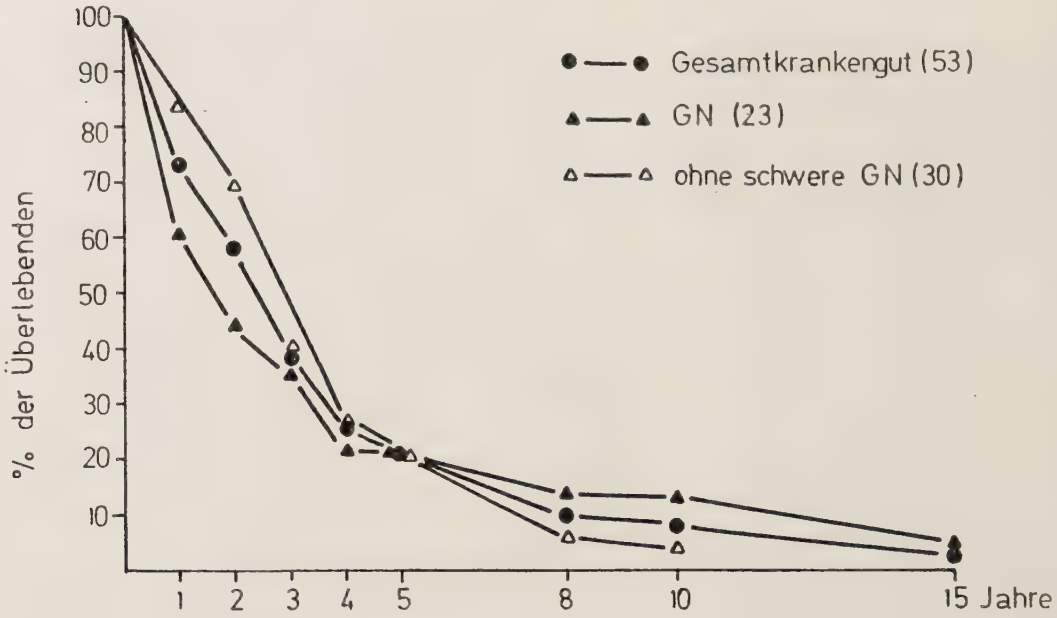


Abb. 28: Kumulative Prozent der Überlebenden nach Diagnosestellung, differenziert nach Patienten mit schwerer GN (23) und ohne erheblicher renaler Symptomatik (30)

H MEDIKAMENTÖS INDUZIERTES LE-SYNDROM

I. Allgemeines

Es wird geschätzt, daß 3 - 12% aller LE-Fälle medikamentös induziert sind (217). Siegel (326) weist nach, daß auch beim "Pseudo-LE" das weibliche Geschlecht dominiert, jedoch nicht so stark wie beim genuinen. Alarcon-Segovia (12) teilt die in Frage kommenden Medikamente in 2 Gruppen ein:

1. Induzierende Potenz auf Grund der spezifischen pharmakologischen Eigenschaften:

   Hydrazide: Hydralazin
   Isoniazid

   Antikonvulsiva: Diphenylhydantoin (Zentropil(R), Phenhydan(R), Primidon (Mylepsinum(R), Liskantin(R)), Oxazolidine (Tridione(R)), Sukzinimide (Suxinutin(R), Pyknolepsinum(R))

   Procainamid
   Chlorpromazin

2. Wirkung, beruhend auf einer allergischen Reaktion:
   Aminosalicylsäure
   Kontrazeptiva
   Griseofulvin
   Methyldopa (gehört möglicherweise in Gruppe 1)
   Methylthiouracil
   Penicillin
   Phenylbutazon
   Reserpin
   Streptomycin
   Sulfonamide
   Tetrazykline

Während in der Gruppe 1 ein Untersucher über ein größeres Patientenkollektiv berichtet (110,269,362), stehen bei Typ 2 die Einzelfallstudien im Vordergrund (96,265,287,288).

Procainamid (114), Isoniazid (67), Methyldopa (322) und Chlorpromazin (126) rufen häufig ANA bei asymptomatischen Patienten hervor, wohingegen sich unter Hydralazin (119,256) und Antikonvulsiva (362) öfter klinische Manifestationen entwickeln und ANA nur bei den Schwerkranken. Alarcon-Segovia (12) kommt bei seiner Untersuchung bezüglich der Art der Antikörper gegen Zellkernmaterial zu dem Ergebnis, daß Isoniazid zwar AK gegen lösliches Nukleoprotein hervorruft, jedoch nicht gegen DNS. Hydralazin (167), Antikonvulsiva (Hydantoin, Primidon, Sukzinimide) und Chlorpromazin können AK sowohl gegen native, als auch gegen denaturierte DNS induzieren, wobei beim Chlorpromazin die AK gegen denaturierte DNS weit überwiegen. Procainamid (50) erzeugt ausschließlich letztgenannten AK-Typ. Es wird deutlich, daß in erster Linie die Substanzen, die AK gegen native DNS provozieren, nämlich Hydralazin und Antiepileptika sich auch klinisch manifestieren.

II. Falldarstellung

Im gesamten Patientengut mit positiven ANA lautete bei 10 die Einweisungsdiagnose induzierter LE. Bei 8 von ihnen war die DNS-BK $>20\%$, davon bei 4 $\geq 40\%$. Das Geschlechtsverhältnis weiblich zu männlich betrug 7 : 3. 1 Patient erhielt Hydralazin, 1 Tridione, 6 Hydantoin, 2 Hydantoin plus Suxinutin. Von den 5 Patienten, von denen eine Krankengeschichte vorlag, erfüllten 2 unter Hydantoin die A.R.A.-Kriterien und wurden in die Studie aufgenommen (Fall 52,53).

Fall 1: 10 Jahre, männlich

Seit 3 Jahren fokale Krampfanfälle; 4 Monate nach Beginn der Therapie mit Hyndantoin und Suxinutin arthritische Beschwerden, Myalgien mit CPK-Erhöhung, livide Schwellung der Finger; Besserung bei Absetzen.

	DNS-BK %	C_3 mg%	ANA (IF)
initial	38	115	positiv
3 Wochen nach Absetzen	17	110	1:200
6 Monate " "	5	85	n.b.
1 Jahr " "	12	100	1:100

Fall 2: 30 Jahre, männlich

Seit 14 Jahren Grand Mal-Anfälle, die seit 5 Jahren mit Hydantoin behandelt werden. Arthralgien, Leukopenie und Thrombopenie mit Normalisierung bei Absetzen.

	DNS-BK %	C_3 mg%	ANA
initial	37	115	positiv
6 Wochen nach Absetzen	2	140	negativ

Fall 3: 7 Jahre, männlich

Als Säugling fragliche Krampfanfälle bei geringen Allgemeinveränderungen im EEG; seit 3. Lebensmonat Phenobarbital; im 7. Lebensjahr Umsetzen auf Tridione; 6 Wochen nach Therapiebeginn nephrotisches Syndrom (Serum-Albumin 30 rel.%, $alpha_2$-Globuline 32 rel.%, Cholesterin 1100 mg%), Mikrohämaturie, normale Nierenfunktion; Histologie: perimembranöse GN; Immunhistologie: IgG, IgM, C_3, C_4 positiv; keine sonstigen Symptome eines SLE; unter 2jähriger Steroidtherapie Verschwinden des N.S.

	DNS-BK	C_3 mg%	ANA
4 Mon. nach Absetzen	n.b.	150	positiv
1 Jahr " "	36	n.b.	schw.positiv
2 Jahre " "	54	85	schw.positiv
3 1/2 Jahr n.Absetzen	21	90	schw.positiv

Bei diesem Patienten handelt es sich um die bekannte Induktion eines nephrotischen Syndroms durch Tridione (36,209,233),

das zwar mit dem serologischen Befund eines LE-Syndroms einherging, jedoch nicht mit den klinischen Charakteristiken, wie anderswo beschrieben (307,308,342). Auffällig ist die Diskrepanz von schwach-positiven ANA und DNS-BK 54% und die lange Persistenz der erhöhten DNS-BK unter Steroiden und Remission des N.S.

III. Induzierter contra genuinem LE

Bei 4 Patienten, Fall 6 unter Hydantoin, Fall 15 unter Hydantoin, Fall 25 unter Hydantoin und Primidon und Fall 26 unter Antikonzeptiva, wurde von den behandelnden Ärzten eine mögliche medikamentöse Provokation zur Diskussion gestellt. Es sollen im folgenden einige Punkte angeführt werden, die eher für einen genuinen SLE sprechen, ihn jedoch nicht mit letzter Sicherheit beweisen können. Zur Pathogenese des Hydralazin-Syndroms bestehen verschiedene Hypothesen (16,269):

- Induktion eines de novo LE
- Aktivation einer zugrunde liegenden Lupusdiathese

Für die erste Annahme spricht, daß Hydralazin, wenn es zur Hochdrucktherapie an Patienten mit idiopathischem SLE gegeben wird, keine Verschlimmerung der Symptomatik nach sich zieht (289). Die zweite Version wird durch den Befund, daß sich in der Vor- und Familiengeschichte häufig Zeichen, die auf einen SLE hindeuten, wie rheumatische Beschwerden und Proteinurie, unterstützt (16). Etwa 10% aller mit Hydralazin behandelten Patienten entwickeln ein LE-ähnliches Syndrom (256), jedoch nur etwa 1% das Vollbild eines SLE, das die Kriterien der A.R.A. erfüllt.
Der Hydralazin-Lupus unterscheidet sich vom genuinen durch das seltenere Auftreten von renaler und ZNS-Beteiligung (119,167). Genuiner und Hydralazin-Lupus können aber auch als Einheit aufgefaßt werden, wenn man bedenkt:

1. Die zwar weniger häufig, jedoch zweifellos vorkommende GN (15) jeden Schweregrades bis zur terminalen Niereninsuffizienz (359).

2. Die Persistenz sowohl der serologischen Auffälligkeiten als auch der klinischen Manifestationen beim Absetzen von Hydralazin, mit Akzentuierung der Ähnlichkeiten zum genuinen LE (15,179).
3. Autoptisch kein Unterschied zwischen Hydralazin-Syndrom und genuinem LE bestehen mag (83).
4. Das spontane Wiederauftreten der Symptomatik mehrere Jahre nach dem Absetzen (16,323).

Patientin 6 wurde wegen eines schweren Hypertonus 1 1/2 Jahre mit Hydralazin behandelt. Der für das Hydralazin-Syndrom typische 2phasige Ablauf mit R.A.-ähnlichem Vorstadium, dem das LE-Syndrom folgt (15),war bestenfalls andeutungsweise vorhanden mit myalgischen Beschwerden, die zum Absetzen führten, jedoch ohne Arthritis. Bereits zu dem Zeitpunkt geringe Proteinurie, Gammaglobuline 32rel.%, Blutbild o.b., DNS-BK normal, C_3 85 mg%, ANA positiv.
5 Monate nach Absetzen: Proteinurie 1,1 g/d, Alopecie, Schmetterlingserythem, Hb 10,7 g%, Leukopenie 2900/mm^3, Thrombopenie 35.000/mm^3, Fieber 38,5°C, zwischenzeitlich Gewichtsverlust von 14 kg; DNS-BK 83%, C_3 unter 35 mg%, ANA 1 : 400.
1 Jahr nach Absetzen: nephrotisches Syndrom bei normaler Nierenfunktion; DNS-BK 99% (höchster im Gesamtkrankengut gemessener Wert), C_3 unter 35 mg %;
1 1/2 Jahre nach Absetzen: Exitus im Nierenversagen bei hochgradiger Anämie 5,6%. Autopsie ergibt eine thrombotisch-nekrotisierende Herdnephritis mit Hämatoxylinkörperchen, eine für einen SLE pathognomonische periarterielle Fibrose der Milz, eine verruköse Endokarditis parietalis links.
Patientin 15 mit selektiver Hypogammaglobulinämie (IgM- und IgA-Erniedrigung) litt 4 Jahre vor der SLE-Manifestation an Grand Mal-Anfällen, die mit Hydantoin behandelt wurden, des weiteren an einer Chorea minor. 1 1/4 Jahre nach Absetzen von Hydantoin Entwicklung des Vollbilds eines SLE mit nephrotischem Syndrom (Histologie: fokal-proliferative GN),

Schmetterlingserythem, Photosensibilität, Pleuritis, Leukopenie, DNS-BK 94%, C_3 50 mg%, ANA 1:200;
seither über 4 Jahre in Remission bei persistierender mäßiger Proteinurie bei Normalisierung von DNS-BK und C_3.
Die Deutung der zerebralen Krampfanfälle als Initialmanifestation liegt nahe (201,306). Ebenso kann eine Chorea minor der übrigen SLE-Symptomatik vorausgehen (157,257,263).
Bei Patientin 25 ging eine hämolytische Anämie, die nach 5-jähriger Dauer zu einer Splenektomie führte, den Grand Mal-Anfällen um 7 Jahre voraus. Bereits bei Beginn der Primidontherapie, unter der die Induktion eines LE-Syndroms beschrieben ist (8), bestanden Arthralgien, des weiteren Raynaud-Syndrom und makulo-papulöse Hauteffloreszenzen.
Nach 2-jähriger Primidongabe Pleuritis, hohes Fieber, positives LE-Zellphänomen; nach Umstellung auf Hydantoin Entwicklung eines Hypertonus mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin 1,6 mg%) bei geringer Proteinurie, aber normalem Sedimentbefund; DNS-BK 38%, C_3 80 mg%;
1 Monat nach Absetzen von Hydantoin: DNS-BK 24%, C_3 150 mg%;
1 Monat nach Absetzen von Hydantoin: DNS-BK 24%, C_3 150 mg, ANA 1:200;
2 Jahre nach Absetzen: DNS-BK und C_3 normal, ANA 1:50 bei persistierender Arthritis, Raynaud-Syndrom, Azotämie ohne weitere Krampfanfälle. Die viele Jahre vorbestehende hämolytische Anämie ist ein gutes Indiz für einen genuinen SLE.
Patientin 26 nahm 1 Jahr Ovulationshemmer. Bei Arthritis, Raynaud-Syndrom, hohem Fieber, Leukopenie, Hämaturie und Leukozyturie DNS-BK 83%, C_3 90 mg%; 4 Monate nach Absetzen unter Resochin DNS-BK 33%, C_3 110 mg%, ANA 1 : 100 bei Beschwerdefreiheit. Bei Einbestellung nach 2 Jahren war zu erfahren, daß die Patientin wegen einer Nephropathie erneut in stationärer Behandlung war (ein Krankenblatt aus dieser Zeit war nicht zugänglich). Die klinische Besserung und serologische Normalisierungstendenz ist eher als Ausdruck einer Spontanremission als als Reaktion auf das Absetzen der Antiovulantien anzusehen. Die Induktion eines LE-Syndroms durch

Antikonzeptiva, das darüber mit renaler Beteiligung einhergeht, würde eine extreme Rarität darstellen (9,52). Die in 3 Fällen hohe DNS-BK über 80%, die Anamnesen, die Nierenmanifestationen, der deletäre Verlauf beim sog. Hydralazin-Syndrom mit SLE-typischen Autopsiebefund, sprechen eher für einen genuinen SLE, wobei möglicherweise das Hydralazin eine Art Triggerfunktion ausübt.

J DISKUSSION

Die Untersuchung geht von Fragen aus, wie sie von Seiten des Klinikers gestellt werden:

- Wie erkennt man einen SLE? Wie lassen sich auch atypische Verläufe diagnostizieren?
- Sind hochpathologische serologische Befunde für sich ohne klinische Begleitsymptomatik Anlaß für ein aggressiveres therapeutisches Vorgehen?
- Kann bei serologischen Aktivitätszeichen durch frühzeitige Therapiemaßnahmen ein Krankheitsschub abgefangen werden?
- Inwieweit geht eine Normalisierung der immunologischen Parameter auch mit einer klinischen Besserung einher?
- Für welche Patientengruppe kommt eine immunosuppressive Behandlung in Betracht: Nur bei schwerer Glomerulonephritis oder auch bei normalem oder geringfügigem Nierenbefund? Kann eine gewissermaßen prophylaktische immunosuppressive Therapie die Entwicklung einer GN verhindern? Ist sie im Stadium der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz noch wirksam?
- Ist eine Kombinationstherapie mit Immunosuppressiva einer alleinigen Steroidtherapie in Bezug auf Morbidität und Mortalität überlegen?
- Welches Immunosuppressivum ist vorzuziehen: Azathioprin oder Cyclophosphamid?
- Ist eine alleinige immunosuppressive Therapie ohne begleitende Steroidgabe sinnvoll?
- Ist es zu verantworten, einem Patienten Steroide vorzuenthalten und sich auf Antirheumatika und Antimalariamittel zu beschränken? Wäre dies nur bei Patienten ohne manifeste Nierenbeteiligung oder auch bei bestimmten GN-Formen gerechtfertigt?
- Wann ist eine Therapie bei anhaltender Remission abzusetzen? Wie groß ist in solch einem Fall das Risiko einer erneuten Exazerbation?
- Welche serologischen bzw. klinisch-histologischen Befunde sind von prognostischer Bedeutung?

Die Arbeit gliedert sich in 2 Themenkomplexe:

1. Diagnostische Kriterien und klinisches Bild des SLE.
2. Korrelation von serologischen Befunden und klinischem Verlauf und deren therapeutische Beeinflußbarkeit.

Folgende Anmerkungen seien zum ersten Fragenkreis gemacht.
Als Grundlage für die Patientenauswahl dienten nicht die Krankengeschichten, sondern die serologischen Befunde, insbesondere eine pathologische DNS-BK. Dieses Vorgehen mag eine Ausklammerung milder Verläufe, die möglicherweise nur mit geringfügigen immunologischen Auffälligkeiten einhergingen und nicht oder nur selten serologisch kontrolliert wurden, mit sich gebracht haben.
Die Bestimmung der ANA ist, wie bereits erwähnt, lediglich als Screeing-Verfahren geeignet. ANA-Negativität bei unbehandelten Patienten schließt zwar das Vorliegen eines SLE nicht unbedingt aus (131), macht es jedoch recht unwahrscheinlich. Umgekehrt sind ANA meist in niedriger Konzentration sowohl bei inaktivem oder vorbehandeltem SLE, als auch bei einer Vielzahl von anderen Erkrankungen anzutreffen (139,294,339). Dem gegenüber ist die DNS-BK ein wesentlich spezifischerer Parameter: Werte über 20% sind SLE-verdächtig, solche über 40% sind zwar nicht beweisend, sprechen jedoch in hohem Maße für dieses Krankheitsbild. Eine hohe DNS-BK ist in der Mehrzahl der Fälle nur bei Krankheitsaktivität anzutreffen. Bei Inaktivität dagegen und insbesondere unter Steroidtherapie liegt sie häufig im Normbereich.
Für die Methoden gilt: Der technisch aufwendigere Konsumptionstest bringt gegenüber der indirekten Immunfluoreszenz keine Vorteile. Im Gegenteil, er läßt eine Quantifizierung nur in beschränkterem Ausmaß zu und bei hoher ANA-Konzentration im Gegensatz zur IF ist keine weitere Differenzierung möglich. Zur Bestimmung der DNS-AK wurde der Ammoniumsulfat-Radioimmunassay nach Farr verwendet, der, indem er die primäre Interaktion zwischen AG und AK mißt, im Vergleich mit Komplementbindungsreaktion (310), passiver Hämagglutti-

nation (190), Counterimmunoelektrophorese (85), Filter-Radio-Immunoassay (147) und Immunfluoreszenz (1) als eine der sensitivsten Methoden gilt (1,273,367).
Zu den diagnostischen Kriterien der A.R.A. ist folgendes zu bemerken. Ein geringer Prozentsatz von Patienten (Fall 49), bei denen auf Grund der serologischen Befunde an der Diagnose eines SLE nicht zu zweifeln ist, erfüllen nicht die geforderten Kriterien. Umgekehrt weisen einige Patienten mit anderen Erkrankungen, wie R.A., Sklerodermie oder discoider LE, ein falsch-positives Ergebnis auf (78,137). Auch konnte mit ihrer Hilfe nicht zwischen genuinem und medikamentös induziertem LE unterschieden werden (137, Fall 52,53). Was die einzelnen Punkte anbetrifft, sind einige kritische Anmerkungen anzuführen. Auffallend ist die mangelnde Unabhängigkeit einzelner Kriterien voneinander, da sie sich auf das gleiche Organ, wie Haut oder Niere, beziehen. Dies geht mit einer gewissen Überbewertung der cutanen Veränderungen einher.

Eine Proteinurie von mindestens 3,5 g/d als Hinweis auf eine GN scheint recht hochgegriffen, da sehr wohl Fälle von histologisch gesicherter GN diesen Wert nicht erreichen (Fall 11,29). Es liegt daher nahe, einen typischen Befund in der Nierenbiopsie als Kriterium zu fordern.
Der Anschluß von deformierender Arthritis ist in Frage zu stellen, da diese Form der Gelenkentzündung nicht auf die R.A. beschränkt ist, sondern auch bei einem kleinen Teil der SLE-Patienten auftritt (260, Fall 30).
Die A.R.A. berücksichtigt bei den ZNS-Manifestationen lediglich Krampfanfälle und Psychosen und läßt andere schwerwiegende neurologische Ausfälle, wie Hemiparesen und Hemihypästhesien (Fall 13,22) außer Betracht.
Die Bestimmung der DNS-BK ist dem LE-Zelltest vorzuziehen, zum einen wegen der größeren Spezifität und Quantifizierbarkeit, aber auch wegen der geringeren Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers.
Bei der Durchsicht der Krankengeschichten fällt besonders auf, daß in vielen Fällen, darunter auch GN-Patienten,

langes Intervall zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung besteht. Häufig ist es schwierig, zu beurteilen, ob geringe unspezifische Allgemeinsymptome oder Gelenkbeschwerden bereits als Zeichen eines SLE anzusehen sind. Wichtig zu wissen wäre es, wie es um die serologischen Befunde zu einem frühen Zeitpunkt bestellt ist. Es erhebt sich die Frage, ob eine Therapie bereits in der Anfangsphase ihre Berechtigung hätte und wie der Krankheitsverlauf dadurch beeinflußt werden könnte.

Was die klinischen Manifestationen anbelangt, sind folgende Punkte zu diskutieren. Man kann unterscheiden zwischen oligo-, häufig "rheumatisch" oder auch thrombozytopenisch (Fall 43) und polysymptomatisch verlaufenden Fällen, wobei die Zeichen einer Multisystemerkrankung sowohl mit (z.B. Fall 2,11,22), als auch ohne Nephritis (z.B. Fall 38,48,50) vorliegen können. Es sei betont, daß oligosymptomatisch nicht in jedem Fall gleichbedeutend ist mit nur geringfügigen immunologischen Phänomenen (Fall 24,28).

Das untersuchte Patientenkollektiv zeigt in der Manifestationshäufigkeit der einzelnen Symptome - abgesehen von Thrombozytopenie - annähernde Übereinstimmung mit wenigstens einer von 4 Vergleichsstudien (Tabelle 12). Ursächlich für die Häufigkeitsunterschiede in den verschiedenen Serien mag u.a. sein, wie vertraut der jeweilige Untersucher mit dem Krankheitsbild war und welchem Symptom er besondere Beachtung schenkte.

Aus den Häufigkeitsangaben ist nicht zu ersehen, ob es sich um Primärmanifestationen des SLE handelte oder um sekundäre Erscheinungen, wie z.B. Krampfanfall bei Urämie, urämische Enterocolitis, Herzinsuffizienz auf Grund eines Hypertonus im Gegensatz zu myokarditischer Herzinsuffizienz. Daneben kommen auch medikamentöse Einflüsse in Frage, die nicht immer leicht von SLE-bedingten Symptomen zu differenzieren sind, z.B. Leuko- und Thrombopenie unter Immunosuppressiva, Cortisonpsychose, Chloroquinmyopathie, ulceröse Stomatitis unter Methotrexat oder auch bei Agranulocytose unter

Therapie mit zytotoxischen Substanzen. Die Zahlen für die Häufigkeit einer Nierenbeteiligung (Tabelle 14) sind davon abhängig, ob sie rein klinisch oder bioptisch diagnostiziert wurden,da histologisch nachweisbare nephritische Veränderungen sich nicht unbedingt in einem pathologischen Urinbefund niederschlagen müssen (7,79,374). Darüber hinaus können immunfluoreszenzmikroskopisch Immunablagerungen zu beobachten sein, wenn lichtmikroskopisch noch (?) keine Auffälligkeiten vorliegen (30). Es ist anzunehmen, daß die hohe Häufigkeit einer diffus-proliferativen GN (Tabelle 15) nicht der Wirklichkeit entspricht, da häufig nur Patienten mit schwerwiegender renaler Symptomatik biopsiert werden. Einige Symptome können Schwierigkeiten in ihrer diagnostischen Beurteilung bereiten. So kann Gesichtsrötung bei Fieber oder unter Steroidtherapie, u.U. auch Teleangiektasien als Schmetterlingserythem verkannt werden. Ob eine Myokardiopathie tatsächlich SLE-bedingt oder anderer Genese ist, kann mit letzter Sicherheit nur durch eine Obduktion geklärt werden. Ein Pleura- oder Perikarderguß muß nicht immer Ausdruck einer Serositis, sondern kann auch Folge einer Herzinsuffizienz oder eines Hydrops bei nephrotischem Syndrom sein. Untersucht man die einzelnen klinischen und laborchemischen Befunde, so fällt unter den Hautveränderungen auf, daß nicht selten derselbe Patient (z.B. Fall 2,11,34, 36) gleichzeitig oder nacheinander mit verschiedenen Erscheinungsformen reagiert.
Während sich Cheatum (74) für das häufigere Vorkommen von ZNS-Manifestationen bei langjähriger Krankheitsdauer ohne GN ausspricht, stimmt der Befund, daß 8 von 23 (= 34,8%) Patienten mit erheblicher GN, aber nur 5 von 30 (= 16,7%) Patienten ohne schwerwiegender Nierenbeteiligung eine ZNS-Symptomatik eher mit der Feststellung von Gibson (146) überein, der eine positive Korrelation zwischen zerebralem Lupus und Schwere der GN annimmt. 4 der 6 Patienten mit einem Psychosyndrom litten an einer eindeutigen GN, wobei 2 (Fall 7,8) innerhalb weniger Wochen bzw. Monate verstarben. Der histo-

logische Befund bei allen 3 Patienten (Fall 13,20,22) mit neurologischen Ausfällen, u.a. in Form von Spastik, lautete schwerste diffus-proliferative GN.
Gering bis mäßiggradige Anämie (Tabelle 19) ist ein unspezifisches Begleitsymptom chronisch entzündlicher Erkrankungen, erreicht sie jedoch einen hohen Grad, entsprechend einem Hb unter 8 g%, so kommt ihr doch prognostische Bedeutung zu, da in solchen Fällen häufig mit einem deletären Verlauf zu rechnen ist.
Was die Gammaglobuline betrifft, so ist bei Patienten ohne massive Proteinurie eine deutliche Beziehung zwischen Krankheitsaktivität und Immunglobulinerhöhung nachweisbar. Bei einigen Patienten persistiert jedoch auch bei klinischer Inaktivität eine mäßig erhöhte Gammaglobulinkonzentration. Anders bei den GN-Fällen, bei denen großteils der initial meist hohe Immunglobulinspiegel bei fortbestehender Proteinurie rasch in den normalen oder sogar subnormalen Bereich sinkt. In Übereinstimmung mit Pollak (277) konnte - abgesehen von septischen Komplikationen - bei allen letalen Verläufen ein präterminaler Abfall der Gammaglobuline beobachtet werden.
Zum zweiten Themenkreis, der sich mit der Beziehung zwischen klinischem Verlauf und serologischen Befunden befaßt, seien folgende Punkte erwähnt. Beim Vergleich der serologischen Parameter der GN- und Nicht-GN-Patienten fällt auf, daß eine hohe DNS-BK oder ein niedriges Komplement per se noch nicht für eine aktive Nephritis spricht (185,310), daß aber bei Kombination beider Befunde, insbesondere wenn sie stark von der Norm abweichen, bis auf wenige Ausnahmen mit einer GN zu rechnen ist. Weiterhin ist zu beobachten, daß die Maximalwerte (meist Initialwerte) der DNS-BK (Tab. 26) bzw. niedrigste C_3-Konzentration (Tab. 27) bei Anwesenheit einer GN im allgemeinen höher bzw. tiefer liegen als ohne GN. Das heißt, daß bei der Mehrzahl der Nephritis-Patienten klinische Aktivitätszeichen mit ausgeprägteren Veränderungen von DNS-BK und C_3 einhergehen (120). Anders sind die Verhältnisse für die ANA (Tab. 28); hier ist eine Tendenz zu höheren

Titern bei Patienten ohne GN erkennbar. Als Erklärungsmöglichkeiten sind zu diskutieren: 1. Eine für die Entwicklung der GN geringere pathogenetische Bedeutung der ANA im Vergleich zu den DNS-AK (5,204,235). 2. Die im allgemeinen weniger aggressive Therapie, auch wenn die ANA in wesentlich geringerem Ausmaß medikamentös beeinflußbar sind als die DNS-AK(293).

Bei der Mehrzahl der Patienten besteht eine gute Korrelation zwischen klinischer Aktivität und Höhe der DNS-BK (186,195, 226), sowie C_3-Konzentration (121,346), was für die ANA nur in beschränkterem Umfang zutrifft (235,312, siehe Abbildung 17 und 18). Daneben gibt es aber sehr wohl inaktive Fälle ohne GN mit über einen längeren Zeitraum persistierend hoher DNS-BK (87,185). Als Beispiel sei Patientin 28 genannt, bei der jedoch C_3 immer im Normbereich lag. Möglicherweise sind in solchen Fällen die DNS-AK auf Grund ihrer geringen Avidität für DNS und ihrer mangelnden Komplement-bindenden Eigenschaften pathogenetisch nur wenig wirksam. Andererseits wurde ein unbehandelter Fall von aktiver GN (Patientin 20) mit normalem C_3-Spiegel und nur geringfügig erhöhter DNS-BK gesehen. Ursächlich für die Nephritisgenese mögen hierbei andere Immunsysteme, wie AK gegen Einzelstrang-DNS, RNS, RNP (Ribonukleoprotein) sein (203). Während bei Patienten mit ausschließlich extrarenaler Aktivität sehr wohl auch hohe DNS-BK von 80% und darüber auftreten, ist es nicht ungewöhnlich, daß C_3 im Normbereich bleibt oder relativ geringfügig abfällt (329, Fall 38,40). Selten, wie in Fall 30 und 49 , sind - auch ohne daß Hinweise auf eine GN vorliegen, jedoch erhebliche klinische Aktivitätszeichen bestehen - derart hohe DNS-BK in Verbindung mit stark erniedrigtem C_3 auf 50 mg% nachweisbar. In solchen Fällen wäre eine Nierenbiopsie dringend indiziert, um zu klären, ob sich klinisch inapparente immunpathologische Vorgänge an der Niere abspielen. Folgende charakteristische DNS-BK /C_3-Konstellation zeigen Patienten, bei denen eine cutane Vaskulitis das Hauptsymptom darstellt (Fall 33 mit generalisierter Purpura,

Fall 34 mit disseminierten discoiden Hautläsionen und Ulcera cruris): Auch bei klinischer Aktivität ist die DNS-BK normal bis geringfügig erhöht, während C_3 und auch C_4 oftmals so niedrige Konzentrationen aufweisen, wie sie sonst in erster Linie von Nephritis-Patienten erreicht werden (285). In der Counterimmunoelektrophorese weisen sie im Gegensatz zu GN-Fällen eine Präzipitationsreaktion von DNS und spezifischem AK auf (120,184). Im Großen und Ganzen besteht eine Übereinstimmung im Verhalten von C_3 und C_4. Es wird aber diskutiert, ob C_4 nicht der sensitivere Parameter ist, der bei klinisch unterschwelliger Aktivität häufiger als C_3 erniedrigt ist (329). Der Befund eines tiefen C_4-Spiegels im scheinbar inaktiven Fall 45 und auch bei den Patienten 10 und 27 mit geringen bis mäßigen Aktivitätszeichen bei zumindest zeitweise oder ständig normalem C_3 würde diese Annahme unterstützen.

Festzuhalten ist, daß weniger eine initial hohe DNS-BK von prognostischer Bedeutung ist, als deren Persistenz (3,226) und das Verhalten von C_3. Dies ist anhand der 3 GN-Patienten 6, 22 und 23 demonstriert, bei denen eine 1 bis 2 Jahre währende DNS-BK-Erhöhung über 80%, in allen Fällen in Verbindung mit erniedrigtem C_3, von einer tödlichen Exazerbation gefolgt war. Andererseits war bei 3 Patienten ohne (Fall 28, 30) bzw. fraglicher GN (Fall 27) über einen Zeitraum von 5 Monaten bzw. 2 Jahren eine DNS-BK zwischen 50 und 95% nachweisbar, wobei die beiden Patienten mit normalem C_3 (Fall 27,28) einen milden, rheumatischen Verlauf zeigten, während Patientin 30 mit stark erniedrigtem C_3 mehrere Krankheitsschübe durchmachte, bis schließlich unter Normalisierung von DNS-BK und C_3 eine wesentliche Besserung eintrat. Von den insgesamt 22 Patienten mit einer initialen DNS-BK von mindestens 80% hatten zusätzlich zu den eben beschriebenen Patienten 6 weitere, darunter 4 Fälle mit GN, einen günstigen Verlauf mit rascher und mehrjähriger Remission. Hervorgehoben sei, daß sich in all diesen Fällen C_3 normalisiert hat. Während bei klinischer Remission C_3 in den meisten Fällen auf Normalwerte ansteigt, tritt im allgemei-

nen bereits bei Abfall der DNS-BK auf Werte um 40% eine deutliche klinische Besserung ein (3). Bei manchen Patienten (z.B. Fall 15,16.21) kann auch in Remissionsphasen die DNS-BK geringgradig erhöht sein bis maximal 40%, wobei kaum Veränderungen im klinischen Status erkennbar sind, solange C_3 im Normbereich liegt (229).
Ein rascher Abfall der DNS-BK unter Steroid- und immunosuppressiver Therapie ist nicht in jedem Fall von einer Besserung des klinischen Zustands begleitet (103), wie Fall 5, 10 und 13 zeigen, bei denen die DNS-BK unter hochdosierten Steroiden (plus Azathioprin in einem Fall) die DNS-BK von Werten über 80 auf unter 20% abfiel, eine Abnahme der klinischen Aktivitätszeichen jedoch erst mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Wochen eintrat, in Verbindung mit einem C_3-Anstieg (346).
Nimmt bei klinischer Remission, wobei es sich wohl immer nur um Teilremissionen handeln wird, in Assoziation mit einer DNS-BK-Erniedrigung die C_3-Konzentration zwar zu, jedoch nur im subnormalen Bereich, so ist die Remission meist nur von kurzer Dauer (226). Fall 5 und 11 mit beständig tiefem C_3-Spiegel die bereits nach 4 Monaten relativ geringer Aktivität eine erneute Exazerbation erlebten, seien zur Illustration genannt. Die Frage, welcher der beiden Parameter, die DNS-BK oder C_3 der verläßlichere Indikator für die Krankheitsaktivität ist, kann generell nicht beantwortet werden. Ihre Aussagefähigkeit ist abhängig von der Art der Organmanifestationen, insbesondere, ob eine Nierenbeteiligung vorliegt oder nicht. Während bei den GN-Patienten in der weit überwiegenden Mehrheit sowohl DNS-BK, als auch C_3 gut mit Aktivität des Krankheitsprozesses korrelieren (120,229,329), kann bei Patienten mit cutaner Vaskulitis als vorherrschendem Symptom bei stark erniedrigtem C_3 die DNS-BK auch während aktiver Krankheitsphasen normal oder nur geringgradig erhöht sein (120,184). Andererseits weist eine kleine Anzahl von Patienten mit mildem Krankheitsbild, bei denen mäßige rheumatische Beschwerden im Vordergrund stehen, eine

sehr hohe DNS-BK auf (185), wobei ausschließlich normale C_3-Spiegel beobachtet wurden. Aus dem Gesagten geht hervor, daß aus der Betrachtung der DNS-BK bzw. C_3 für sich noch keine Hinweise für den Krankheitsverlauf zu erzielen sind. Erst aus der Zusammenschau beider Parameter in möglichst engmaschiger und langfristiger Kontrolle lassen sich prognostische Erkenntnisse und Hinweise für das therapeutische Vorgehen gewinnen. Ein Hauptanliegen der Arbeit war es, die Therapie zu beleuchten, insbesondere den Wert einer immunosuppressiven Therapie zu beurteilen, und der Frage nachzugehen, inwieweit serologische Befunde als Maßstab für das therapeutische Handeln gelten dürfen.

Die Meinungen über die effektivste Therapie des SLE gehen auseinander. Ein wichtiger Grund dafür ist, daß nur wenige kontrollierte Studien über einen langen Zeitraum an einer genügend großen Patientenzahl existieren, die eine alleinige Steroidtherapie mit einer Kombinationstherapie mit Immunosuppresiva (65,99,166,340 Azathioprin, 90,97 Cyclophosphamid, 122 Chlorambucil) vergleichen und diese zu divergierenden oder nicht eindeutigen Ergebnissen gelangen. Darüber hinaus weisen sie schwerwiegende Mängel in der Form auf, daß es sich nur bei einem Teil (65,90,97,99,122) um ein homogenes Patientengut mit diffus-proliferativer GN handelte, während zwei auch andere GN-Typen einschlossen und lediglich in einer Studie (99) wiederholt biopsiert wurde.

Die vorliegende Untersuchung ist mit einer Reihe von methodischen Problemen behaftet, die ihre Aussagekraft einschränken. Aus der Tatsache, daß die Studie retrospektiv konzipiert ist, ergibt sich, daß bei einer großen Anzahl von Patienten die klinischen und vor allem die serologischen Kontrollen mehr oder minder unregelmäßig durchgeführt wurden und nicht selten ein unsystematisches therapeutisches Vorgehen anzutreffen war, z.T. mit häufigem Wechsel der Medikation ohne eruierbare klinische Indikation. Erschwerend kommt hinzu, daß mit Ausnahme von einer Patientin (Fall 29) nur bei erheblicher renaler Symptomatik biopsiert wurde, und auch dort nicht in allen Fällen (17 von 23), jedoch nicht bei minima-

lem oder unauffälligem Urinbefund. Dadurch war es zum einen unmöglich, die eventuelle Entwicklung schwerer GN-Formen aus milden Vorstufen (31,148) und deren therapeutische Beeinflußbarkeit zu verfolgen, zum anderen fiel der Umfang des nach histologischen Kriterien vergleichbaren Patientenkollektivs recht klein aus. Des weiteren wurden die Nierenbiopsien von verschiedenen Pathologen befundet, die keine Einteilung gemäß der Baldwin'schen Klassifikation (32) vornahmen, wodurch nur eine annähernde Vergleichbarkeit der histologischen Befunde zustande kam. Eine Kontrolle des Therapieeffekts anhand von wiederholten Biopsien fehlte, abgesehen von Patientin 22. Betrachtet man ausschließlich die Fälle mit schwerer Nephritissymptomatik, so ist die Zahl derer, die nur Steroide erhielten, zu klein, um eine Gegenüberstellung mit kombiniert mit Azathioprin Behandelten vornehmen zu können. Ein Vergleich von GN-Patienten unter immunosuppressiver Therapie mit Patienten ohne manifester GN unter alleiniger Steroidgabe würde zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen, falls man die Tatsache einer Nierenbeteiligung unberücksichtigt läßt. Versucht man eine Bewertung der durchgeführten Therapie vorzunehmen, so sind folgende Punkte festzuhalten. Da der SLE eine Krankheit mit schubhaften, oft unerwarteten Verlauf darstellt, ist der Faktor der Spontanremissionen nicht zu vernachlässigen (111,298). Nicht jede Besserung darf als Folge der Therapie interpretiert werden, wie möglicherweise in Fall 14, 21 und 22 mit diffus-proliferativer GN die jahrelangen Remissionen eher als spontanes Geschehen denn als Effekt der initial erfolgten Therapie zu deuten sind. Daran schließt sich die Frage an, ob im Falle von unvorhersehbar erscheinenden Exazerbationen sich bei sorgfältiger Kontrolle der serologischen Parameter nicht doch Hinweise auf die bevorstehende klinische Verschlechterung ergäben. Wie bereits erwähnt, erscheint es fragwürdig, ob eine hohe DNS-BK ohne Begleitsymptomatik und ohne manifeste Nephritis eine Indikation zu hochdosierter Steroid- bzw. immunosuppressiver Therapie darstellen kann, genauso wenig wie dies für Patienten mit sehr niedrigem C_3

und Zeichen einer cutanen Vaskulitis gesagt werden kann. Solche Befunde sollten aber in jedem Fall Anlaß sein, noch intensiver nach einer Nierenbeteiligung zu suchen und die Patienten noch sorgfältiger zu überwachen, denn insgesamt dürften derartige diskrepante Fälle selten sein. Beobachtet man andererseits bei einem GN-Patienten einen Anstieg der DNS-BK in Verbindung mit einem C_3-Abfall, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer bevorstehenden Exazerbation zu rechnen. Es erscheint sinnvoll, auch wenn im Augenblick noch keine Aktivitätszeichen vorliegen, die Steroiddosis zu erhöhen, um nach Möglichkeit eine klinische Verschlechterung abzufangen. Ob dies in jedem Fall gelingen wird, ist eine noch offene Frage. Anhand des untersuchten Patientenkollektivs konnte sie nicht geklärt werden, da nur sehr wenige Patienten regelmäßig und engmaschig serologisch kontrolliert wurden. Lediglich in Fall 45 wurden auch bei klinischer Inaktivität über fast 5 Jahre die immunologischen Befunde in 1-2monatigen Abständen erhoben. Dies wäre für alle SLE-Patienten anzustreben.

Zu den Fragen, die bezüglich einer Steroidtherapie auftauchen - bei welchen Patienten? wie hoch? wie lange? - ist folgendes zu sagen. Die Diagnose eines SLE an sich beinhaltet noch nicht die Indikation für eine Steroidtherapie. Bei sehr milden Verläufen, bei denen arthritische Beschwerden im Vordergrund stehen, kann es genügen, Chloroquin, Salicylate oder Indomethazin zu geben, oder sogar auf jede Therapie zu verzichten, ohne daß daraus ein Nachteil für die Patienten erwächst (Fall 24,27,28). Es bleibt zu diskutieren, ob als Gegenbeispiel in Fall 45 der äußerst gutartige Verlauf mit jahrelanger Beschwerdefreiheit der Kombinationstherapie von Steroiden, Azathioprin und Methotrexat bei intensiver Überwachung zuzuschreiben ist, oder auch unter anderen Maßnahmen eingetreten wäre. Auch bei inaktiven GN-Patienten kann man es wagen, eine Steroidtherapie abzusetzen, wie die mehrjährigen Remissionen in Fall 14 und 22 bzw. Stabilität bei Residualsymptomatik in Fall 12 und 21 zeigen.

Es soll nicht versucht werden, eine Normalisierung der Proteinausscheidung mit hohen Steroiddosen zu erzwingen, da die Sepsisgefahr groß ist (30), und außerdem mit einer - vorübergehenden - steroid-induzierten erhöhten Proteinausscheidung gerechnet werden muß (177).
Das rasche Ansprechen der meisten extrarenalen Symptome - vielleicht abgesehen vom Raynaud-Syndrom - auf eine hochdosierte Steroidtherapie bleibt unbestritten (58,107,113). Es erscheint nicht gerechtfertigt, einer Patientin mit erheblichen Aktivitätszeichen, wie Fall 29 (AI 11),Steroide vorzuenthalten. Eventuell hätte man ihre Perikarditis constrictiva mit den zu erwartenden Folgeerscheinungen damit aufhalten können. Bei Nephritis-Patienten ist nicht immer mit Sicherheit festzustellen, ob der therapeutische Effekt auf die Steroide oder die gleichzeitig angewandten Immunosuppressiva zurückzuführen ist. Da jedoch in ungefähr der Hälfte der Fälle mit der Gabe der Immunosuppressiva etwa 3-4 Wochen später als mit der Steroidtherapie begonnen wurde, und eine deutliche Besserung bei der Mehrzahl der Patienten schon innerhalb dieses Zeitraums einsetzte, scheinen die Steroide in erster Linie dafür verantwortlich zu sein. Beim Großteil der Fälle sprechen die Symptome einer aktiven GN, wie massive Proteinurie, gut auf hochdosierte Steroide an, während die Wirkung bei extremem histologischen Schweregrad (Fall 5) oder deutlichen sklerotischen Veränderungen (Fall 13, beide plus Azathioprin) verzögert einsetzt und nur von begrenztem Ausmaß ist (51,135). Es erhebt sich die Frage, ob in Fall 5 während eines zweiten Krankheitsschubs (AI 15) bei einem Kreatinin von 7 mg% mit einer Erhöhung der Steroiddosis noch eine Besserung zu erzielen gewesen wäre. Während Boelaert (51) bei einem Kreatinin über 4 mg% eine hochdosierte Steroidtherapie ablehnt, verzeichnete Morel-Maroger (251) in Einzelfällen,auch mit einem Kreatininspiegel über 6 mg%,noch einen günstigen Effekt. Falls sich die Nierenfunktion während einer akuten Exazerbation rasch verschlechtert hat (histologisch: aktive Veränderun-

gen, wie Hyperzellularität),ist eher mit Erfolg zu rechnen, als wenn die Niereninsuffizienz die Folge eines chronisch-fortschreitenden Prozesses ist (histologisch: Hyalinose und Fibrose).
Steroide in hoher Dosis führen in den meisten Fällen zu einem raschen Abfall der DNS-BK, der wiederum in der Mehrzahl der Fälle von einer gleichzeitigen klinischen Besserung begleitet ist. Wo dies nur in beschränktem Maß zutraf, wie in den oben genannten Fällen 5 und 13, blieb C_3 im Gegensatz zu den gebesserten Patienten auch bei DNS-BK-Normalisierung erniedrigt. Bei einigen Patienten (Fall 6,22) scheinen hochdosierte Steroide, desgleichen Immunosuppressiva, weder einen Einfluß auf die serologischen Parameter noch auf den klinischen Verlauf zu haben. Wie eine solche Refraktärität zu erklären ist, kann bisher nicht beantwortet werden. Der Effekt der Immunosuppressiva auf die DNS-BK scheint sehr begrenzt bis fraglich zu sein, wie Fall 28 und 29 zeigt. Diese Patienten erhielten über etwa 2 Jahre Azathioprin ohne zusätzliche Steroide, wobei die DNS-BK nur langsam und geringfügig abfiel, was wohl eher als spontanes Geschehen zu deuten ist, vergleichbar Fall 27 unter alleiniger Chloroquingabe. Während einige Autoren (89,251,274) dafür plädieren, daß Immunosuppressiva ausschließlich Fällen von diffus-proliferativer GN vorbehalten bleiben sollten, bekamen im untersuchten Krankengut 22 von 30 (= 73,3%) der Patienten ohne wesentliche Nierenbeteiligung zumindest kurzfristig Azathioprin. Ob dies angesichts der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie erhöhtes Infektionsrisiko und Kanzerogenität, berechtigt ist, erscheint fragwürdig. Drei der GN-Patienten, die einmal ein nephrotisches Syndrom entwickelten und langfristig (2 1/2 - 4 J.) kombiniert mit Azathioprin und Steroiden behandelt wurden, nahmen einen günstigen Verlauf, wobei allerdings zwei (Fall 15,16) an einer fokalen GN litten und Fall 19 nicht biopsiert wurde. Die positiven Ergebnisse dreier Langzeitstudien mit dieser Kombinationstherapie an Patienten mit diffus-proliferativer GN (35,132,259) konn-

ten nicht überzeugend bestätigt werden. Bei 4 Patienten (Fall 4,9,13,18), die sich unter Steroiden plus Azathioprin zumindest geringfügig besserten, war die Beobachtungszeit zu kurz (Fall 4 verstorben an Myokardinfarkt, Fall 18 ausgeschieden), um eine Beurteilung vornehmen zu können. 4 weitere Patienten, 2 mit GN (Fall 7,14) und 2 ohne wesentliche GN (Fall 30,35), entsprechen, da bei ihnen unter Kombinationstherapie bis zu 4 Krankheitsschübe auftraten, nicht der Annahme, daß durch Azathioprin die Anzahl der Exazerbationen erheblich reduziert werde (132,149,340). Als weiteren Punkt, der bei der Verwendung von Azathioprin zu bedenken ist, ist die eventuelle Krankheitsaktivierung beim Absetzen dieser Substanz (149,222,315), was möglicherweise auch in unserem Krankengut bei den Patienten 3,5,18 und 34 der Fall war. Ob eine kausale Verknüpfung oder lediglich ein zeitliches Zusammentreffen dieser beiden Ereignisse besteht, bleibt letztlich offen.

Die Erfahrungen mit Cyclophosphamid sind recht beschränkt und rufen zu großer Vorsicht beim Umgang mit diesem Mittel bei SLE-Patienten auf. Insgesamt erhielten es 8 GN-Patienten, 2 davon (Fall 2,8) als Immunosuppressivum der ersten Wahl in Kombination mit hochdosierten Steroiden, wobei beide innerhalb von 8 Wochen an einer Sepsis verstarben. Bei 5 Patienten erfolgte eine **Umstellung** bzw. zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid bei Ineffektivität von Azathioprin (Fall 3, 5,7,14) bzw. Nebenwirkungen von Methotrexat (Fall 21). Auch eine dieser Patientinnen (Fall 7) entwickelte eine Sepsis, die jedoch überlebt wurde. Die Therapiedauer von wenigen Wochen in all den genannten Fällen war zu kurz, um eine Aussage über die Effektivität machen zu können. Die eine Patientin (Fall 17), die Trofosphamid, ebenfalls eine alkylierende Substanz, längerfristig über 6 Monate bekam,als einzige ohne zusätzliche Steroide, verschlechterte sich unter dieser Therapie erheblich. Nach diesen negativen Ergebnissen soll nicht unerwähnt bleiben, daß eine Langzeitstudie (97) über gute Erfolge einer Kombination von Steroiden und Cyclophos-

phamid bei diffus-proliferativer GN berichtet.

Zusammenfassend gelangt man zu folgendem Resultat. In der vorliegenden Untersuchung waren keine klaren Vorteile einer immunosuppressiven Therapie zu erkennen. Beim Entschluß zum Gebrauch dieser Substanzen sind die möglichen ernsthaften Nebenwirkungen stets im Auge zu behalten. Die Form der Nephritis ist entscheidend für die Prognose. Solange nicht kontrollierte Langzeitstudien an großen Patientenzahlen vorliegen, die auf einer initialen Nierenbiopsie und damit in Bezug auf den Schweregrad der GN vergleichbarem Krankengut basieren,und deren Effekt an Hand wiederholter Biopsien überprüft wird, kann keine endgültige Entscheidung über ihren therapeutischen Wert getroffen werden. Eine Reihe von Autoren (32,251,278,338) vertritt derzeit die Meinung, daß bei fokaler und membranöser GN weder hochdosiert Steroide noch Immunosuppressiva angezeigt sind und daß der relativ seltene Übergang einer fokalen GN in die diffus-proliferative Form medikamentös nicht beeinflußbar ist (251,372). Das eigentliche Problem stellt der letztgenannte GN-Typ dar, wo bislang divergierende Ergebnisse berichtet werden (65,90,99,166,340).

J ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von 53 nach bestimmten klinischen und immunologischen Parametern als gesichert geltenden SLE-Fällen die Symptomatik des SLE näher beleuchtet. Die Patienten wurden, ausgehend von den im Immunbiologischen Labor der I. Medizinischen Klinik der Universität München, Innenstadt, in den Jahren 1970-77 routinemäßig durchgeführten Untersuchungen auf Zellkern-Antikörper, erfaßt. Die klinischen Befunde wurden aus den in 7 verschiedenen Münchner Kliniken angelegten Krankenblättern über stationären Aufenthalt bzw. ambulante Betreuung entnommen. Es wurde deutlich, daß die Prognose wesentlich von der Anwesenheit und der Art einer Nierenbeteiligung abhängt und das therapeutische Vorgehen daran zu orientieren ist. Daher ist für die Diagnostik eines SLE eine Nierenbiopsie zu fordern. Dies gilt auch dann, wenn keine klinisch faßbare renale Symptomatik vorliegt.
Bei der Betrachtung des korrelativen Verhaltens von klinischer Aktivität und serologischen Befunden zeigte sich im allgemeinen eine gute Übereinstimmung zwischen der Höhe der DNS-AK (gemessen an der DNS-BK) und dem Grad der Krankheitsaktivität. Ähnliches ließ sich auch für C_3 feststellen, dessen Konzentration sich umgekehrt proportional zur DNS-BK verhält. Dabei fiel auf, daß bei Vorliegen einer Glomerulonephritis Aktivitätsgrad, DNS-BK und C_3 besser korrelieren als bei Patienten ohne manifeste Nierenbeteiligung. Möglicherweise sind auch bei solchen Patienten anzutreffende geringgradige C_3-Erniedrigungen auf klinisch inapparente immunpathologische Vorgänge an der Niere zurückzuführen.
Die fluoreszenzmikroskopisch bestimmten ANA sind ein wesentlich schlechterer Indikator der Krankheitsaktivität als die DNS-AK. Auch bei klinisch inaktiven Fällen bleiben sie meist positiv, wenn auch bei einem Teil der Patienten ein Absinken ihrer Konzentration durchaus vorkommt. Ihr Ansprechen auf Steroide ist im Gegensatz zu den DNS-AK nur mäßig.

Die entscheidende Frage, ob eine zusätzliche immunosuppressive Medikation gegenüber einer alleinigen Steroidtherapie von Vorteil ist, konnte aus mehreren Gründen nicht ganz verläßlich beantwortet werden: 1. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, was Uneinheitlichkeit im therapeutischen Vorgehen und das Fehlen einer Kontrollgruppe mit sich bringt. 2. Das mit Steroiden und Azathioprin kombiniert behandelte Patientenkollektiv differiert in Bezug auf den Grad einer Nierenbeteiligung erheblich. 3. Die Fallzahl unter alleiniger Steroidgabe ist zu klein und die Nephritis-Patienten sind stark unterrepräsentiert, so daß ein Vergleich mit der Gruppe unter Kombinationstherapie nur beschränkt möglich ist. 4. Nur bei einem Teil der Patienten orientierte sich die Therapie an einer initialen Nierenbiopsie, darüber hinaus fehlten wiederholte Biopsien. Es lassen sich 4 verschiedene Konstellationen im Verhalten von DNS-BK, C_3 und klinischer Symptomatik unterscheiden, aus denen sich therapeutische Konsequenzen ableiten lassen. 1. Eine kleine Anzahl von Patienten zeigt retrospektiv über mehrere Monate bis Jahre hohe DNS-BK ($\geq$60%), aber normales C_3, und leidet nur an geringfügigen Beschwerden, wie Arthralgien, Myalgien, ohne klinischen Anhalt für eine Nierenbeteiligung. Diese Fälle sollten in Zukunft einer frühzeitigen Nierenbiopsie zugeführt werden. Wenn hierdurch bewiesen wird, daß keine oder nur minimale Nierenläsionen vorliegen, erscheint es vertretbar, daß bei diesen Fällen der Versuch einer Normalisierung der hohen DNS-BK mit hochdosierten Steroiden unterbleibt. Wie einige Verläufe zeigten, kann man mit Antirheumatika, wie Indomethazin und Chloroquin, auskommen, da die DNS-AK hier eine relativ geringe pathogenetische Bedeutung zu haben scheinen. Wird dagegen eine proliferative Glomerulonephritis mit stärkeren mesangialen oder gar kapillären immunhistologischen Befunden festgestellt, sollten Steroide eingesetzt werden, um die DNS-BK zu normalisieren. Es scheint (nach Dubois, 108) empfehlenswert zu sein, eine einschleichende Therapie anzuwenden, die nur bis zu jener Dosis führt, bei der die DNS-AK ansprechen.

2. Patienten, bei denen eine Hautmanifestation im Vordergrund steht, sind oft charakterisiert durch ein sehr niedriges C_3, bei normaler oder nur geringfügig erhöhter DNS-BK. Während die Hautsymptomatik gut auf hochdosierte Steroide anspricht, scheint der C_3-Spiegel nur wenig beeinflußbar zu sein. Auch hier muß der genaue Befund an der Niere durch Biopsie angestrebt werden. Das gleiche therapeutische Vorgehen wie unter 1.) ist zu empfehlen, wobei auch niedrig dosierte Steroide je nach Ansprechen der Beschwerden statt der allgemeinen Antiphlogistika in Betracht kommen.

3. Bei Patienten mit hoher DNS-BK, normalem oder nur geringfügig erniedrigtem C_3 und schwerer-wiegenden extrarenalen Aktivitätszeichen, wie Fieber, Pleuritis, Carditis, gastrointestinale Manifestationen etc., ist damit zu rechnen, daß hochdosierte Steroide ($\geq$ 1 mg/kg KG) sowohl die DNS-BK normalisieren, als auch die klinische Symptomatik rasch bessern. Bei engmaschiger serologischer und klinischer Kontrolle der Befunde wird es im allgemeinen möglich sein, den frühesten Zeitpunkt zu erfassen, zu dem eine Reduzierung der Steroiddosis ohne die Gefahr der Reazerbation eingeleitet werden kann. Eine vollständige Normalisierung der DNS-BK ist in diesen Fällen oft möglich. Ein Wiederanstieg der DNS-BK ist oft ein sensibler Indikator für vermehrte Krankheitsaktivität.

4. Die Kombination von hoher DNS-BK und stark erniedrigtem C_3 korrelliert meistens mit einer stärkeren systemischen Erkrankung mit erheblicher Nierenbeteiligung. Es sollte versucht werden, den Krankheitsprozeß mit einer hochdosierten Steroidtherapie anzugehen, da bei längerer Persistenz der genannten DNS-BK/C_3-Konstellation ein schwerer, u.U. tödlicher Verlauf zu erwarten ist. Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß auch bei histologisch nachgewiesener schwerer diffus-proliferativer Glomerulonephritis und nephrotischem Syndrom C_3 im Normbereich liegen kann, was aber die Ausnahme darstellt. Nicht in allen Fällen muß eine Nor-

malisierung der DNS-BK von klinischer Besserung begleitet sein. Dies wird besonders dann der Fall sein, wenn auch die extrarenalen Schäden ein kurables Maß überschreiten.
Was die immunosuppressive Therapie mit Azathioprin oder Cyclophosphamid anbelangt, sollte sie Fällen mit aktiver diffus-proliferativer Glomerulonephritis vorbehalten sein (32, 251,338). Die Wirksamkeit des Azathioprin ist als fraglich zu beurteilen. Die unter bzw. nach Absetzen dieser Medikation in mehreren Fällen aufgetretenen Exazerbationen lassen an dem berichteten krankheitsstabilisierenden Effekt (132,149,340) zweifeln. Ein Einfluß auf die immunserologischen Parameter ist im Vergleich zu den Steroiden nicht sicher zu belegen.
Die Zahl der Beobachtungen über Cyclophosphamid ist beim vorliegenden Krankengut mit kurzzeitigem Einsatz bei 9 Patienten gering. Zum Cyclophosphamid (in hoher Dosis) wurde meist erst als ultima ratio gegriffen,und dies dürfte auch eine Erklärung für die hohe Sepsishäufigkeit sein (3 Fälle, 2 davon tödlich). Möglicherweise kann aber bei vorsichtiger frühzeitiger, eventuell langfristiger Verwendung die Nephritis günstig beeinflußt werden (97). Ein Übergehen auf dieses Zytostatikum kommt auch dann in Betracht, wenn länger dauernde Steroidtherapie eine erwünschte Senkung der DNS-BK nicht erreicht hat.
In der Therapie des SLE sollte man beachten, daß nicht jede klinische Besserung als therapeutischer Erfolg zu werten ist, sondern auch einem spontanen Verlauf entsprechen kann. Es kommt jedoch nur selten vor, daß hochpositive DNS-BK spontan abfällt, und wo dies der Fall ist, so geschieht es langsam über viele Monate hinweg. Möglicherweise kann durch eine genauere Beobachtung der immunologischen Parameter und den sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen dem bisher scheinbar unvorhersehbaren Verlauf der schubhafte Charakter genommen werden. Als wichtigsten Gesichtspunkt für den behandelnden Arzt läßt sich folgendes festhalten. Es gibt keine pauschale, für alle SLE-Patienten gültige Therapie. Sie muß vielmehr individuell gestaltet werden, abhängig vom Grad

der Krankheitsaktivität, der Art der Nierenbeteiligung in Zusammenschau mit den immunserologischen Befunden.

K LITERATURVERZEICHNIS

(1) AARDEN, L., F. LAKEMAKER, E. DE GROOT, A. SWAAK and T. FELTKAMP:
Detection of antibodies to DNA by radioimmunoassay and immunofluorescence
Scand. J. Rheum. 11, suppl. (1975) 12-19

(2) ACKERMANN, G.:
Alternate-day steroid therapy in lupus nephritis
Ann. intern. Med. 72 (1970) 511-519

(3) ADLER, M., A. BAUMGARTEN, B. HECHT and N. SIEGEL:
Prognostic significance of DNA-binding capacity patterns in patients with lupus nephritis
Ann. Rheum. Dis. 34 (1975) 444-450

(4) AGNELLO, V., D. KOFFLER, J. EISENBERG, R. WINCHESTER and H. KUNKEL:
C_{19} precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: Characterization of high and low molecular weight types
J. exp. Med. 134 (1971) 228s-241s

(5) AGNELLO, V., D. KOFFLER and H. KUNKEL:
Immune complex systems in the nephritis of systemic lupus erythematosus
Kidney internat. 3 (1973) 90-99

(6) AGNELLO, V., R. WINCHESTER and H. KUNKEL:
Precipitin reactions of the C_{19} component of complement with aggregated gamma-globulin and immune complexes in gel diffusion
Immunology 19 (1970) 909-919

(7) AHMADIAN, Y., G. GIVEN and S. MENDOZA:
Normal urine and positive immunofluorescence reaction in lupus nephritis
Am. J. Dis. Child. 123 (1972) 121-125

(8) AHUJA, G. and G. SCHUHMACHER:
Drug-induced systemic lupus erythematosus: Primidone as a possible cause
J.A.M.A. 198 (1966) 669-671

(9) ALARCON-SEGOVIA, D.:
Drug-induced systemic lupus erythematosus and related syndromes
Clin. Rheum. Dis. 1/3 (1975) 573-582

(10) ALARCON-SEGOVIA, D. and D. ALARCON:
Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythermatosus
Chest 39 (1961) 7-17

(11) ALARCON-SEGOVIA, D., R. BABB and J. FAIRBAIRN:
II. Systemic lupus erythematosus with erythermalgia
Arch. intern. Med. 112 (1963) 688-692

(12) ALARCON-SEGOVIA, D. and E. FISHBEIN:
Patterns of antinuclear antibodies and lupus-activating drugs
J. Rheumatol. 2 (1975) 167-171

(13) ALARCON-SEGOVIA, D. and E. FISHBEIN:
Serum immunoglobins in systemic lupus erythematosus
Clin. Sci. 43 (1972) 121-131

(14) ALARCON-SEGOVIA, D. and P. OSMUNDSON:
Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 62 (1965) 907-919

(15) ALARCON-SEGOVIA, D., K. WAKIM, J. WORTHINGTON and L. WARD:
Clinical and experimental studies on the hydralazine syndrome and its relationship to systemic lupus erythematosus
Medicine 46 (1967) 1-33

(16) ALARCON-SEGOVIA, D., J. WORTHINGTON, L. WARD and K. WAKIM:
Lupus diathesis and the hydralazine syndrome
N. Engl. J. Med. 272 (1965) 462-466

(17) ALLISON, J. and F. BETTLEY:
Rheumatoid arthritis with chronic leg ulceration
Lancet 1 (1957) 288-290

(18) ALPER, C., F. ROSEN and L. WATSON:
Studies of the in vivo behavior of human C_3 in normal subjects and patients
J. clin. Invest. 46 (1967) 2021-2034

(19) AMOR, B., A. KAHAN, A. POMPIDOU and F. DELBARRE:
Efficacy of immunosuppressants in systemic lupus erythematosus. Comparison of a series of 13 treated cases and 12 controls
Nouvelle Presse Med. 1 (1972) 1699-1702

(20) ANDREEV, V. and N. ZLATKOV:
Systemic lupus erythematosus and neoplasia of the lymphoreticular system
Br. J. Dermatol. 80 (1968) 503-508

(21) ANDREIS, M., E. SAENZ, M. GOMEZ and V. CONTRERAS:
Some aspects of immunosuppression in systemic lupus erythermatosus
Exc. Med. int. Cong. Serol. 165 (1969) 81-87

(22) ANDRES, G., L. ACCINNI, S. BEISER, C. CHRISTIAN, G. CINOLTI, B. ERLANGER, K. HSU and B. SEEGAL:
Localization of fluorescein-labeled antinucleoside antibodies in glomeruli of patients with active systemic lupus erythematosus nephritis
J. clin. Invest. 49 (1970) 2106-2118

(23) APTEKAR, R., J. DECKER and A. STEINBERG:
Exazerbation of systemic lupus erythematosus nephritis after cyclophosphamide withdrawal
N. Engl. J. Med. 286 (1972) 1159-1160

(24) APTEKAR, R., A. STEINBERG and J. DECKER:
Complications of cytotoxic agents in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis
Arth. Rheum. 16 (1973) 533, abstr.

(25) ARMAZ-CRUZ, R., J. HARNECKER, G. DUCACH, J. JALIL and F. GONZALEZ:
Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus
Am. J. Med. 25 (1958) 409-419

(26) ATKINS, C., J. KONDON, F. QUISMORIO and G. FRIOU:
The choroid plexus in systemic lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 76 (1972) 65-72

(27) BACH, J., M. BACH and F. TRON:
New conceptions of autoimmunity and of systemic lupus erythematosus
Advances Nephrol. 6 (1976) 5-35

(28) BACH, G., V. PILLAY and R. KARK:
Immunoglobin A deficiency in systemic lupus erythematosus: Report of case and family studies
Acta Rheum. Scand. 17 (1971) 63-71

(29) BAILEY, A., G. SAYRE and E. CLARK:
Neuritis associated with systemic lupus erythematosus
Arch. Neurol. Psychiat. 75 (1956) 251-259

(30) BALDWIN, D. and G. GALLO:
Lupus nephritis
Clinics rheum. Dis. 1/3 (1975) 639-663

(31) BALDWIN, D., M. GLUCK, J. LOWENSTEIN and G. GALLO:
Lupus nephritis: Clinical course as related to morphologic forms and their transitions
Am. J. Med. 62 (1977) 12-30

(32) BALDWIN, D., J. LOWENSTEIN, N. ROTHFIELD, G. GALLO and R. McCLUSKEY:
The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis
Ann. intern. Med. 73 (1970) 929-940

(33) BARBIER, F.:
The LE cell: Is ist specific for systemic lupus erythematosus?
Acta Med. Scand. 147 (1953) 325-330

(34) BARBIER, F. and F. GOEMAERE:
Two cases of systemic lupus erythematosus presenting themselves as rheumatoid arthritis
Acta Rheum. Scand. 4 (1958) 218-224

(35) BARNETT, E., L. DOMFELD, D. LEE and M. LIEBLING:
Longterm-survival of lupus nephritis patients treated with azathioprine and prednisone
J. Rheumatol. 5/3 (1978) 275-287

(36) BARNETT, H., D. SIMONS and R. WELLS:
Nephrotic syndrome occuring during tridione therapy
Am. J. Med. 4 (1948) 760-764

(37) BEGG, T. and J. SIMPSON:
Chloroquine neuromyopathy
Br. Med. J. 1 (1964) 452

(38) BENCZE, G.:
Relationship of systemic lupus erythematosus to rheumatoid arthritis, discoid lupus erythematosus, and Sjögren's syndrome
Acta Rheum. Scand. 16 (1970) 191-196

(39) BENCZE, G., L. LAKATOS and L. FORRO:
Correlation of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus shown by observation of rheumatoid arthritis patient
Acta Rheum. Scand. 7 (1961) 233-239

(40) BENNAHUM, D. and R. MESSNER:
Recent observations on central nervous system lupus erythematosus
Sem. Arth. Rheum. 4 (1975) 253-256

(41) BENTON, J., B. TYNES, H. REGISTER, C. ALFORD and H. HOLLEY:
Systemic lupus erythematosus occuring during anticonvulsive drug therapy
J.A.M.A. 180 (1962) 115-118

(42) BERGLUND, S. and M. CARLSSON:
Clinical significance of chronic biologic false positive Wassermann reaction and "antinuclear factors"
Acta Med. Scand. 180/4 (1966) 407-412

(43) BERNHARD, G., J. GARANCIS and W. PIERING:
Prolonged cyclophosphamide or azathioprine therapy of lupus nephritis
Clin. Pharmacol. Therapeut. 14 (1973) 130, abstr.

(44) BERNSTEIN, L., R. ROSENGARTEN and N. ROTHFIELD:
Skin ulcers in systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 5 (1962) 284, abstr.

(45) BERRY, C., J. GOLDBERG and W. SHEPARD:
Systemic lupus erythematosus complicated by coccidiomycosis
J.A.M.A. 206 (1968) 1083-1085

(46) BEST, W. and D. DARLING:
A critical look at the splenectomy-systemic lupus erythematosus controversy
Med. Clin. N. Am. 46 (1962) 19-47

(47) BISHKO, F.:
Retinopathy in systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 15 (1972) 57-63

(48) BLOCH, K., M. WOHL, J. SHIP, R. OGLESBY and J. BUNIM:
Sjögren's syndrome: 1. Serologic reactions in patients with Sjögren's syndrome with and without rheumatoid arthritis
Arth. Rheum. 3 (1960) 287-297

(49) BLOCK, S., J. WINFIELD, M. LOCKSHIN, W. D'ANGELO and C. CHRISTIAN:
Studies of twins with systemic lupus erythematosus: A review of the literature and presentation of 12 additional sets
Am. J. Med. 59 (1975) 533-551

(50) BLOMGREN, S., J. CONDEMI and J. VAUGHAN:
Procainamide-induced lupus erythematosus
Am. J. Med. 52 (1972) 338-348

(51) BOELAERT, J., L. MOREL-MAROGER and J.P. MÉRY:
Renal insufficiency in lupus nephritis

(52) BOLE, G., M. FRIEDLÄNDER and C. SMITH:
Rheumatic symptoms and serological abnormalities induced by oral contraceptives
Lancet 1 (1969) 323-326

(53) BRENTJENS, J., E. OSSI, B. ALBINI, M. SEPULVEDA, K. KANO, J. SHEFFER, P. VASILON, E. MARINE, T. BALIAH, H. JOCKIN and G. ANDRES:
Disseminated immune deposits in lupus erythematosus
Arth. Rheum. 20 (1977) 962-968

(54) BRENTJENS, J., M. SEPULVEDA, T. BALIAH, C. BENTZEL, B. ERLANGER, C. ELWOOD, M. MONTES, K. HSU and G. ANDRES:
Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus
Kidney internat. 7 (1975) 342-350

(55) BRIDGEN, W., E. BYWATERS, M. LESSOF and J. ROSS:
The heart in systemic lupus erythematosus
Br. Heart J. 22 (1960) 1-16

(56) BROWN, C., E. SHIREY and J. HASERICK:
Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus
Gastroenterology 31 (1956) 649-666

(57) BRUCKNER, J., O. STROESCU, V. STROESCU, M. CHEORGIU, S. SUTEANU, L. GHELERTER, P. GROZEA and M. BARNAS:
Investigations on the effect of azathioprine in rheumatoid arthritis and lupus erythematosus disseminatus
Rev. Roum. Med. int. 6/1 (1969) 19-30

(58) BRUNSTING, L., C. SLOCUMB and J. DIDCOCT:
Effects of cortisone on acute disseminated lupus erythematosus
Arch. Dermatol. 63 (1951) 29-48

(59) BULGRIM, J., E. DUBOIS and G. JACOBSON:
Chest roentgenographic changes in systemic lupus erythematosus
Radiology 74 (1960) 42-49

(60) BULKEY, B. and W. ROBERTS:
The heart in systemic lupus erythematosus and changes induced in it by corticosteroid therapy: A study of 36 necropsy patients
Am. J. Med. 58 (1975) 243-264

(61) BURCH, P. and N. ROWELL:
Systemic lupus erythematosus: Etiological aspects
Am. J. Med. 38 (1965) 793-801

(62) BURKHARDT, R.:
Bone marrow in systemic lupus erythematosus
Seminars Hematol., Grune and Stratton 2 (1965) 29-46

(63) BUTLER, W., J. SHARP, R. ROGER, M. LIDSKY, K. MITTAL and D. GARD:
Relationship of the clinical course of systemic lupus erythematosus to the presence of circulating lymphcytotoxic antibodies
Arth. Rheum. 15 (1972) 231-238

(64) BYRON, P., N. MALLICK and G. TAYLOR:
Immune potential in human uraemia: 1. Relationship of glomerular filtration rate to depression of immune potential
J. clin. Pathol. 29 (1976) 765-769

(65) CADE, R., G. SPOONER, E. SCHLEIN, M. PICKERING, A. DE QUESADA, A. HOLCOMB, L. JUNCOS, G. RICHARD, D. SHIRES, D. LEVIN, R. HAKKETT, J. FREE, R. HUNT and M. FREGLY:
Comparison of azathioprine, prednisone, and heparin alone or combined in treating lupus nephritis
Nephron 10 (1973) 37-56

(66) CAMERON, J., R. ROBINSON, M. BOULTON-JONES and C. OGG:
Treatment of lupus nephritis with cyclophosphamide
Lancet 2 (1970) 846-849

(67) CANNAT, A. and M. SELIGMAN:
Possible induction of antinuclear antibodies by isoniazid
Lancet 1 (1966) 185-187

(68) CARR, R., R. HARBECK, A. HOFFMAN, B. PIROFSKY and E. BARDANA:
Clinical studies on the significance of DNA:anti-DNA complexes in the systemic circulation and cerebrospinal fluid (CSF) of patients with systemic lupus erythematosus
J. Rheumatol. 2 (1975) 184-193

(69) CASEY, T.:
Immunosuppression by cyclophosphamide in NZB x NZW mice with lupus nephritis
Blood 32 (1968) 436-444

(70) CASS, R., E. MONGAN, R. JACOX and J. VAUGHAN:
Immunoglobins G, A and M in systemic lupus erythematosus: Relationship to serum complement titer, latex titer, antinuclear antibody, and manifestations of clinical disease
Ann. intern. Med. 69 (1968) 749-756

(71) CASTRO, O., L. FARBER and L. CLYNE:
Circulating anticoagulants against factor IX and XI in systemic lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 77 (1972) 543-548

(72) CATHCART, E., M. SCHEINBERG, B. IDELSON and W. COUSER:
Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis
Lancet 1 (1976) 163-165

(73) CHASIS, H., W. GOLDRING and D. BALDWIN:
Effect of febrile plasma, typhoid vaccine and nitrogen mustard on renal manifestations of human glomerulonephritis
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 71 (1949) 565-567

(74) CHEATUM, D., E. HURD, S. STRUNK and M. ZIFF:
Renal histology and clinical course of systemic lupus erythematosus: A prospective study
Arth. Rheum. 16 (1973) 670-676

(75) CHURG, J. and J. DUFFY:
Classification of glomerulonephritis based on morphology in:
Glomerulonephritis: Morphology, natural history and treatment, eds. KINCAID-SMITH, P., T. MATHEW and L. BECKER
New York 1 (1973) p. 43-61

(76) CLARK, E. and A. BAILEY:
Neurologic and psychiatric signs associated with systemic lupus erythematosus
J.A.M.A. 160 (1956) 455-457

(77) CLIFTON, F. and C. GREER:
Ocular changes in acute systemic lupus erythematosus
Br. J. Ophthal. 39 (1955) 1-10

(78) COHEN, A., W. REYNOLDS, E. FRANKLIN, J. KULKA, M. ROPES, L. SHULMAN and S. WALLACE:
Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus
Bull. rheum. Dis. 21 (1971) 643-648

(79) COOK, C., R. WEDGEWOOD, J. CRAIG, J. HARTMANN and C. JANAWAY:
Systemic lupus erythematosus: Description of 37 cases in children and discussion of endocrine therapy in 32 of the cases
Pediatrics 26 (1960) 570-585

(80) CRUCHAUD, A., G. FOURNIE, L. HUMAIR, P. LAMBERT, J. MULLI and F. CHATELANT:
Immune complex deposits in systemic lupus erythematosus kidney without histological or functional alterations
J. clin. Invest. 5 (1975) 297-309

(81) CUDWORTH, A. and A. ELLIS:
Malignant lymphoma and acute systemic lupus erythematosus
Br. Med. J. 3 (1972) 291-292

(82) DAMASHEK, W. and W. REEVES:
Exazerbation of lupus erythematosus after splenectomy
Am. J. Med. 21 (1956) 560-566

(83) DAMMIN, G.:
Hydralazine reaction: Case with LE cells antemortem and postmortem, and pulmonary, renal, splenic and muscular lesions of disseminated lupus erythematosus
J. lab. clin. Med. 46 (1955) 806-809

(84) DAUSSET, J., J. COLOMBANI and M. COLOMBANI:
Study of leukopenias and thrombocytopenias by direct anti-globin consumption test on leukocytes and/or platelets
Blood 18 (1961) 672-690

(85) DAVIS, J.:
Measurement of anti-DNA by complement-fixation, precipitation, passive haemagglutination counterimmunoelectrophoresis, and immunosorbant assays
Scand. J. Rheum. 11 suppl. (1975) 20-25

(86) DAVIS, J. and A. BOLLET:
Complement levels, rheumatoid factor, and renal disease in systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 9 (1966) 499-500, abstr.

(87) DAVIS, P., J. PERCY and A. RUSSELL:
Correlation between levels of DNA antibodies and clinical disease activity in systemic lupus erythematosus
Ann. rheum. Dis. 36 (1976) 157-159

(88) DECKER, J.L.:
Cytotoxic agents in the management of systemic lupus erythematosus
Clinics rheum. Dis. 1/3 (1975) 665-675

(89) DECKER, J.L.:
Toxicity of the immunosuppressive drugs in man
Arth. Rheum. 16 (1973) 89-91

(90) DECKER, J., J. KLIPPEL, P. PLOTZ and A. STEINBERG:
Cyclophosphamide or azathioprine in the treatment of lupus glomerulonephritis: A controlled trial - results at 28 months
Ann. intern. Med. 83 (1975) 606-615

(91) DEICHER, H., H. HOLMAN and H. KUNKEL:
Anticytoplasmatic factors in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and certain other diseases
Arth. Rheum. 3 (1960) 1-15

(92) DEMIS, D., C. BROWN and W. CROSBY:
Thioguanine in the treatment of certain autoimmune, immunologic, and related diseases
Am. J. Med. 37 (1964) 195-205

(93) DE TAKATS, G. and E. FOWLER:
Raynaud's phenomenon
J.A.M.A. 179 (1962) 1-8

(94) DILLARD, M., J. DUJOVNE, V. POLLAK and C. PIRANI:
The effect of treatment with prednisone and nitrogen mustard on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis
Nephron 10 (1973) 273-291

(95) DOLD, U. und H. SACK:
Praktische Tumortherapie
Thieme-Verlag, Stuttgart (1976) S. 281

(96) DOMZ, C., D. McNAMARA and H. HOLZAPFEL:
Tetrazycline provocation in lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 50 (1959) 1217-1226

(97) DONADIO, J., K. HOLLEY, R. FERGUSON and D. ILSTRUP:
Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide
N. Engl. J. Med. 299 (1978) 1151-1155

(98) DONADIÓ, J., K. HOLLEY, R. WAGONER, R. FERGUSON and F. McDUFFIE:
Further observations on the treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine
Arth. Rheum. 17 (1974) 573-582

(99) DONADIO, J., K. HOLLEY, R. WAGONER, R. FERGUSON and F. McDUFFIE:
Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine
Ann. intern. Med. 77 (1972) 829-835

(100) DONALDSON, J., G. MAC and E. ESPINER:
Disseminated lupus erythematosus presenting as chorea gravidarum
Arch. Neurol. 24 (1971) 240-244

(101) DONALDSON, V., E. HESS and A. McADAMS:
Lupus erythematosus - like disease in three unrelated women with hereditary angioneurotic edema
Ann. intern. Med. 86 (1977) 212-213

(102) DOUGLASS, M., S. LAMBERG, A. LORINCZ, R. GOOD and N. DAY:
Lupus erythematosus - like syndrome with a familial deficiency of C_2
Arch. Dermatol. 112 (1976) 671-674

(103) DRINKARD, J., T. STANLEY, L. DORNFLED, R. AUSTIN, E. BARNETT, C. PEARSON, R. VERNIER, D. ADAMS, H. LATTA and H. GONICK:
Azathioprine and prednisone in the treatment of adults with lupus nephritis
Medicine 49 (1970) 411-432

(104) DUBIN, H., M. COURTER and E. HARRELL:
Toxoplasmosis: A complication of corticosteroid and cyclophosphamide-treated lupus erythematosus
Arch. Dermatol. 104 (1971) 547-550

(105) DUBOIS, E.L.:
Acquired hemolytic anemia as presenting syndrome of lupus erythematosus disseminatus
Am. J. Med. 12 (1952) 197-204

(106) DUBOIS, E.L.:
Effect of LE cell test on clinical picture of systemic lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 38 (1953) 1265-1294

(107) DUBOIS, E.L.:
High dosage steroid therapy for systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 5 (1962) 250-260

(108) DUBOIS, E.L.:
Lupus erythematosus: A review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants
2nd ed., University of Southern California Press, Los Angeles (1974)

(109) DUBOIS, E.L.:
Nitrogen mustard in treatment of systemic lupus erythematosus
Arch. intern. Med. 93 (1954) 667-672

(110) DUBOIS, E.L.:
Procainamide induction of systemic lupus erythematosus-like syndrome
Medicine 48 (1969) 217-228

(111) DUBOIS, E.L.:
Systemic lupus erythematosus: Recent advances in its diagnosis and treatment
Ann. intern. Med. 45 (1956) 163-184

(112) DUBOIS, E. and J. ARTERBERRY:
Gangrene as a manifestation of systemic lupus erythematosus
J.A.M.A. 181 (1962) 366-374

(113) DUBOIS, E., R. COMMENS and P. STARR:
Corticotropin and cortisone treatment for systemic lupus erythematosus
J.A.M.A. 149 &1952) 995-1002

(114) DUBOIS, E., J. MOLINA, M. BILITCH and G. FRIOU:
Procainamide-induced serologic changes in asymptomatic patients
Arth. Rheum. 11 (1968) 477-478

(115) DUBOIS, E. and D. TUFANELLI:
Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus
J.A.M.A. 190 (1964) 104-111

(116) DUBOIS, E., M. WIERZCHOWIECKI, M. COX and J. WEINER:
Duration and death in systemic lupus erythematosus: An analysis of 249 cases
J.A.M.A. 227 (1974) 1399-1402

(117) DUJOVNE, J., V. POLLAK, C. PIRANI and M. DILLARD:
The distribution and character of glomerular deposits in systemic lupus erythematosus
Kidney internat. 2 (1972) 33-50

(118) DULCE, H.-J.:
Klinisch-chemische Diagnostik
2. Aufl., Urban und Schwarzenberg Verlag, München, Berlin, Wien (1973) S. 65

(119) DUSTAN, H., R. TAYLOR, A. CORCORAN and J. PAGE:
Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine treatment
J.A.M.A. 154 (1954) 23-29

(120) EDMONDS, J., G. JOHNSON, B. ANSELL and E. HOLBOROW:
The value of tests for antibodies to DNA in monitoring the clinical course of systemic lupus erythematosus: A long-term study using the Farr test and the counterimmunoelectrophoretic method
Clin. exp. Immunol. 22 (1975) 9-15

(121) EPSTEIN, W.:
Immunologic events preceeding clinical exazerbation of systemic lupus erythematosus
Am. J. Med. 54 (1973) 631-636

(122) EPSTEIN, W. and H. GRAUSZ:
Favorable outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 17 (1974) 129-141

(123) ERBSLÖH, F. und W. BAEDECKER:
Lupusmyopathie: Eine klinische, elektromyographische und bioptisch-histologische Studie
Dtsch. Med. Wschr. 87 (1962) 2464-2470

(124) ESTES, D. and C. CHRISTIAN:
The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis
Medicine 50 (1971) 85-95

(125) EVANS, A. and N. ROTHFIELD:
E.B. virus and other viral antibodies in systemic lupus erythematosus
Lancet 1 (1971) 167-168

(126) FABIUS, A. and W. GAULHOFER:
Systemic lupus erythematosus induced by psychotropic drugs
Acta Rheum. Scand. 17 (1971) 137-147

(127) FEINGLASS, E., F. ARNETT, C. DORSEL, T. ZIZIC and M. STEVENS:
Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease
Medicine 55 (1976) 323-339

(128) FENG, P., F. JAGARATNAN, E. TOCK and C. SEAH:
Cyclophosphamide in treatment of systemic lupus erythematosus: 7 years' experience
Br. Med. J. 2 (1973) 450-452

(129) FERLINZ, R.:
Erkrankungen der Atemwege, in: Rationelle Therapie der inneren Medizin
hrsg. LOSSE, H., U. GERLACH und E. WETZELS
Thieme-Verlag, Stuttgart (1975) S. 161

(130) FERNANDEZ-HIRLIHEY, L.:
Systemic lupus erythematosus: A clinical and prognostic analysis of 120 cases
Lahey Clin. Bull. 21 (1972) 49-62

(131) FESSEL, W.:
ANA-negative systemic lupus erythematosus
Am. J. Med. 64 (1978) 80-86

(132) FISH, A., E. BLAU, N. WESTBERG, B. BURKE, R. VERNIER and A. MICHAEL:
Systemic lupus erythematosus within the first two decades of life
Am. J. Med. 62 (1977) 99-117

(133) FOAD, D., R. SHEON and A. KIRSNER:
Systemic lupus erythematosus in the elderly
Arch. intern. Med. 130 (1972) 743-746

(134) FRIEDMAN, E. and J. ROTHERFORD:
Pregnancy and lupus erythematosus
Obstet. Gynecol. 8 (1956) 601-610

(135) FRIES, J., R. POWERS and R. KEMPSEN:
Late-stage lupus nephropathy
J. Rheumatol. 1 (1974) 166-175

(136) FRIES, J., G. SHARP, H. McDEVITT and H. HOLMAN:
Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymyositis
Arth. Rheum. 16 (1973) 154-162

(137) FRIES, J. and R. SIEGEL:
Testing the preliminary criteria for classification of systemic lupus erythematosus
Ann. rheum. Dis. 32 (1973) 171-177

(138) FRIES, J., R. SIEGEL and N. COPLON:
Hemodialysis and transplantation in lupus nephritis
Arth. Rheum. 16 (1973) 117-118, abstr.

(139) FRIOU, G.:
Antinuclear antibodies: Diagnostic significance and methods
Arth. Rheum. 10 (1967) 151-159

(140) FÜLGRAFF, G. und D. PALM:
Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie
Fischer Verlag, Stuttgart (1975) S. 147, S. 242-244

(141) FURST, C., W. SMILEY and B. ANSELL:
Steroid cataract
Ann. rheum. Dis. 25 (1966) 364-368

(142) GARIN, E., W. DONNELLY, R. FENNELL and G. RICHARD:
Nephritis in systemic lupus erythematosus in children
J. Pediatrics 89 (1976) 366-371

(143) GARSENSTEIN, M., V. POLLAK and R. KARK:
Systemic lupus erythematosus and pregnancy
N. Engl. J. Med. 267 (1962) 165-169

(144) GAUDREAU, A., B. AMOR, M. KAHN, A. RYCKEWART, J. SANY and A. PELTIER:
Clinical significance of antibodies to soluble extractable nuclear antigens (anti-ENA)
Ann. rheum. Dis. 37 (1978) 321-327

(145) GELFUND, M. and A. STEINBERG:
Therapeutic studies in NZB x NZW mice. II. Relative efficacy of azathioprine, cyclophosphamide and methylprednisolone
Arth. Rheum. 15 (1972) 247-251

(146) GIBSON, T. and A. MYERS:
Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus
Ann. rheum. Dis. 35 (1976) 398-406

(147) GINSBERG, B. and H. KEISER:
A millipore filter assay for antibodies to native DNA in sera of patients with systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 16 (1973) 199-207

(148) GINZLER, E., A. NICASTRI, C. CHEN, E. FRIEDMAN, H. DIAMOND and D. KAPLAN:
Progression of mesangial and fokal to diffuse lupus nephritis
N. Engl. J. Med. 291 (1974) 693-696

(149) GINZLER, E., E. SHARON, H. DIAMOND and D. KAPLAN:
Long-term maintenence therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 18 (1975) 27-34

(150) GÖRLITZ, N., R. BERZON, B. RÖSSNER, G. WESSEL und J. JÄCKEL:
Zur pulmonalen Manifestation des Lupus erythematodes visceralis
Z. Rheumatol. 35 (1976) 118-122

(151) GOLDBERG, M. and H. CHITANOUDH:
Polyneuritis with albuminocytologic dissociation in the spinal fluid in systemic lupus erythematosus
Am. J. Med. 27 (1959) 342-350

(152) GOLDEN, R.:
Livido reticularis in systemic lupus erythematosus
Arch. Dermatol. 87 (1963) 299-301

(153) GOLDENBERG, G., F. PARASKEVAS and L. ISRAELS:
Lymphocyte and plasma cell neoplasmas associated with autoimmune diseases
Sem. Arth. Rheum. 1 (1971) 174-193

(154) GONYEA, L., R. HERDMAN and R. BRIDGES:
The coagulation abnormalities in systemic lupus erythematosus
Thromb. Diath. haemorrh. 20 (1968) 456-464

(155) GOTOFF, S., E. ISAAC, R. MUERCKE and R. SMITH:
Serum beta$_1$C-globulin in glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 71 (1969) 327-333

(156) GOULD, D. and M. DAVES:
Roentgenographic findings in systemic lupus erythematosus: Analysis of 100 cases
J. chron. Dis. 2 (1955) 136-145

(157) GREENHOUSE, A.:
On chorea, lupus erythematosus, and cerebral arteritis
Arch. intern. Med. 117 (1966) 389-393

(158) GRENNAN, D., A. HOWIE, F. MORAN and W. BUCHANAN:
Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus
Ann. rheum. Dis. 37 (1978) 536-539

(159) GRIFFITH, G. and J. VURAL:
Acute and subacute disseminated lupus erythematosus: Correlation of clinical and postmortem findings in 18 cases
Circulation 3 (1951) 492-500

(160) HADIDI, T.:
Cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus
Ann. rheum. Dis. 29 (1970) 673-676

(161) HADLER, N., R. GERWIN, M. FRANK, J. WHITAKER, M. BAKER and J. DECKER:
The fourth component of complement in the cerebrospinal fluid in systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 16 (1973) 507-520

(162) HAGGE, W., E. BURKE and G. STRICKLER:
Treatment of systemic lupus erythematosus complicated by nephritis in children
Pediatrics 40 (1967) 822-827

(163) HAHN, B.:
Cell-mediated immunity in systemic lupus erythematosus
Clinics rheum. Dis. 1/3 (1975) 497-504

(164) HAHN, B., M. BAGBY, T. HAMILTON and C. OSTERLAND:
Comparison of therapeutic and immunosuppressive effects of azathioprine, prednisolone and combined therapy in NZB x NZW mice
Arth. Rheum. 16 (1973) 163-170

(165) HAHN, B., M. BAGBY and C. OSTERLAND:
Abnormalities of delayed hypersensitivity in systemic lupus erythematosus
Am. J. Med. 55 (1973) 25-31

(166) HAHN, B., O. KANTOR and C. OSTERLAND:
Azathioprine-plus-prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus: Report of a prospective controlled trial in 24 patients
Ann. intern. Med. 83 (1975) 597-605

(167) HAHN, B., G. SHARP, W. IRVING, D. KANTOR, C. GARDNER, M. BAGBY, H. PERRY and C. OSTERLAND:
Immune resposes to hydralazine and nuclear antigens in hydralazine-induced lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 76 (1972) 365-374

(168) HARBECK, R., E. BARDANA, P. KOHLER, R. CARR:
DNA:anti-DNA complexes: Their detection in systemic lupus erythematosus sera
J. clin. Invest. 52 (1973) 789-795

(169) HARDIN, J.:
Steroid-induced morbidity mimicking active systemic lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 78 (1973) 558-560

(170) HARGRAVES, M., H. RICHMOND and R. MORTON:
Presentation of two bone marrow elements: The "Tart" cell and "LE" cell
Proc. Mayo Clin. 23 (1948) 25-28

(171) HARVEY, A., L. SHULMAN, A. TUMULTY, C. CASLEY and E. SCHOENRICH:
Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases
Medicine 33 (1954) 291-437

(172) HASERICK, J., A. CORCORAN and H. DUSTAN:
ACTH and cortisone in acute crisis of systemic lupus erythematosu
J.A.M.A. 146 (1951) 643-645

(173) HAYSLETT, J., M. KASHGARIAN, C. COOK and B. SPARGO:
The effect of azathioprine on lupus glomerulonephritis
Medicine 51 (1972) 393-412

(174) HECHT, B., N. SIEGEL, M. ADLER, M. KASHGARIAN and J. HAYSLETT:
Prognostic indices in lupus nephritis
Medicine 55 (1976) 163-180

(175) HEIBEL, T., J. O'TOOLE, E. CURTISS, T. MEDSGER, S. REDDY and J. SHAVER:
Coronary arteritis in systemic lupus erythematosus
Chest 69 (1976) 700-703

(176) HENCH, P., E. KENDALL, C. SLOCUMB and H. POLLEY:
Effect of hormone of adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis: Preliminary report
Proc. Mayo Clin. 24 (1949) 181-197

(177) HEYMANN, W. and W. GRUPE:
Increase in proteinuria due to steroid medication in chronic renal disease
J. Pediatrics 74 (1969) 356-363

(178) HIJMANS, W., D. DONIACH, J. ROITT and E. HOLBOROW:
Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid auto-immune disease
Br. Med. J. 2 (1961) 909-914

(179) HILDRETH, C., C. BIRO and T. McCREARY:
Persistence of the hydralazine syndrome
J.A.M.A. 173 (1960) 657-660

(180) HOLIAN, J., I. GRIFFITHS, D. GLASS, R. MAINI and J. SCOTT:
Human anti-DNA antibody: Reference standards for diagnosis and management of systemic lupus erythematosus
Ann. rheum. Dis. 34 (1975) 438-443

(181) HOLLOCRAFT, R., E. DUBOIS, G. LUNDBERG, S. CHANDOR, S. GILBERT, G. FRIOU, B. BARBOUR and F. QUISMORIO:
Renal changes in systemic lupus erythematosus with normal renal function
Clin. Research 22 (1974) 180a, abstr.

(182) HOROWITZ, R., E. DUBOIS, R. WEINER and L. STRAIN:
Cyclophosphamide treatment of mouse systemic lupus erythematosus
Lab. Invest. 21 (1969) 199-206

(183) HUANG, C., G. HENNIGAR and H. LYONS:
Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus
N. Engl. J. Med. 272 (1965) 288-293

(184) HUGHES, G.:
Anti-nucleic acid antibodies in systemic lupus erythematosus - clinical and pathological significance
Clinics rheum. Dis. 1/3 (1975) 545-559

(185) HUGHES, G.:
Frequency of anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other diseases
Scand. J. Rheum. 11 suppl. (1975) 42-51

(186) HUGHES, G., A. COHEN and C. CHRISTIAN:
Anti-DNA activity in systemic lupus erythematosus: A diagnostic and therapeutic guide
Ann. rheum. Dis. 30 (1971) 259-264

(187) JACOBS, J.:
Systemic lupus erythematosus in childhood: Report of 35 cases with discussion of seven apparently induced by anticonvulsant medication, and of prognosis and treatment
Pediatrics 32 (1963) 257-264

(188) JESSAR, R., R. LAMONT-HAVERS and C. RAGAN:
Natural history of lupus erythematosus disseminatus
Ann. rheum. Med. 38 (1953) 717-731

(189) JOHNSON, R. and E. RICHARDSON:
The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: A clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature
Medicine 47 (1968) 337-369

(190) JOKINEN, E. and H. JULKUNEN:
DNA haemagglutination test in the diagnosis of systemic lupus erythematosus
Ann. rheum. Dis. 24 (1965) 477-480

(191) JONES, J., R. CUMMING, R. BUCKNAIL and C. ASPLIN:
Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus?
Lancet 1 (1976) 709-711

(192) JÜTTE, A.:
Augenhintergrundsveränderungen beim Lupus Erythematodes visceralis
Klin. Monatsbl. Augheilk. 137 (1960) 765-772

(193) KAISER, H.:
Cortisonderivate in Klinik und Praxis
4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart (1965) S. 21-31

(194) KAISER, J.:
Specifity of periarterial fibrosis of the spleen in disseminated lupus erythematosus
Bull. John Hopkins Hsop. 72 (1942) 31-43

(195) KALDEN, J., J. ZIMMER und H. DEICHER:
Die Bedeutung von Serum-Antikörpern gegen ds-DNS für die Diagnostik und klinischen Verlauf von Patienten mit einem systemischen Lupus Erythematodes
Inn. Med. 3 (1976) 5-12

(196) KANTOR, G., Y. BICKEL and E. BARNETT:
Coexistence of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis
Am. J. Med. 47 (1969) 433-444

(197) KELLGREN, J., J. BALL and F. BIER:
Clinical significance of the rheumatoid serum factor
Br. Med. J. 1 (1959) 523-530

(198) KELLUM, R. and J. HASERICK:
Mechlorethamine therapy for systemic lupus erythematosus: Analysis and review of ten years' experience and a clinical study of 211 cases including 81 patients treated with mechlorethamine
Arch. Dermatol. 87 (1963) 289-298

(199) KELLUM, R. and J. HASERICK:
Systemic lupus erythematosus: A statistical evaluation of mortality based on a consecutive series of 299 patients
Arch. intern. Med. 113 (1964) 200-207

(200) KLEMPERER, P., A. POLLACK and G. BAEHR:
Pathology of disseminated lupus erythematosus
Arch. Pathol. 32 (1941) 569-631

(201) KLIPPEL, J. and N. ZVAIFLER:
Neuropsychiatric abnormalities in systemic lupus erythematosus
Clinics rheum. Dis. 1/3 (1975) 621-638

(202) KOFFLER, D., V. AGNELLO, R. CARR and H. KUNKEL:
Variable patterns of immunoglobin and complement deposition in the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus
Am. J. Pathol. 56 (1969) 305-316

(203) KOFFLER, D., V. AGNELLO and H. KUNKEL:
Polynucleotide immune complexes in serum and glomeruli of patients with systemic lupus erythematosus
Am. J. Pathol. 74 (1974) 109-122

(204) KOFFLER, D., P. SCHUR and H. KUNKEL:
Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus
J. exp. Med. 126 (1967) 607-621

(205) KOLTERMAN, O., J. FRIES, H. McDEVITT, M. STERN and G. REAVEN:
Hyperlipoproteinemia associated with prednisone therapy
Arth. Rheum. 14 (1971) 396, abstr.

(206) KONG, T., R. KELLUM and J. HASERICK:
Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: A correlation of clinical and autopsy findings in 30 patients
Circulation 26 (1962) 7-11

(207) KORNREICH, H.:
Systemic lupus erythematosus in childhood
Clin. rheum. Dis. 2/2 (1976) 429-443

(208) KURLANDER, D. and J. KIRSNER:
The association of chronic "nonspecific" inflammatory bowel disease with lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 60 (1964) 799-813

(209) KUSCHINSKY, G.:
Taschenbuch der modernen Arzneimittelbehandlung
6. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart (1973) S. 292

(210) LACHMANN, P. and H. KUNKEL:
Correlation of antinuclear antibodies and nuclear staining patterns
Lancet 2 (1961) 436-437

(211) LAITINEN, O., Y. SALORINNE and H. POPPINS:
Respiratory function in systemic lupus erythematosus, scleroderma, and rheumatoid arthritis
Ann. rheum. Dis. 32 (1973) 531-534

(212) LAMBERT, P. and P. CASALI:
Immune complexes and the rheumatic diseases
Clinics rheum. Dis. 4/3 (1978) 617-642

(213) LANDRY, M. and W. SAMS:
Systemic lupus erythematosus: Studies of the antibodies bound to skin
J. clin. Invest. 52 (1973) 1871-1880

(214) LANGE, K., R. ORES, W. STRAUSS and M. WACHSTEIN:
Steroid therapy of systemic lupus erythematosus based on immunologic considerations
Arth. Rheum. 8 (1965) 244-259

(215) LARSON, D.L.:
Systemic lupus erythematosus
Little Brown and Company, Boston (1961)

(216) LAWLESS, O. and J. WHELTON:
Deforming hand arthritis in systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 17 (1974) 322, abstr.

(217) LEE, S., J. RIVERO and M. SIEGEL:
Activation of systemic lupus erythematosus by drugs
Arch. intern. Med. 117 (1966) 620-625

(218) LEONHARDT, T.:
Familial hypergammaglobulinemia and systemic lupus erythematosus
Lancet 2 (1957) 1200-1203

(219) LEONHARDT, T.:
Long-term prognosis of systemic lupus erythematosus
Acta Med. Scand. 445 suppl. (1966) 440-443

(220) LEVIN, D.:
Proper interpretation of pulmonary roentgen changes in systemic lupus erythematosus
Am. J. Roent. Rad. Ther. Nucl. Med. 111 (1971) 510-517

(221) LEVINSKY, R., J. CAMERON and J. SOOTHILL:
Serum immune complexes and disease activity in lupus nephritis
Lancet 1 (1977) 564-567

(222) LEVITT, J.:
Deterioration of renal function after discontinuation of long-term prednisone-azathioprine therapy in primary renal disease
N. Engl. J. Med. 282 (1970) 1125-1125

(223) LEWIS, D.:
Systemic lupus erythematosus and polyneuropathy
Arch. intern. Med. 116 (1965) 518-522

(224) LIE, T.H., and N. ROTHFIELD:
An evaluation of the preliminary criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 15 (1972) 532-534

(225) LIEF, P., P. BARLAND and N. BANK:
Diagnosis of lupus nephritis by skin immunofluorescence in the absence of extrarenal manifestations of systemic lupus erythematosus
Am. J. Med. 63 (1977) 441-448

(226) LIGHTFOOT, R., P. REDECHA and N. LEVESANOS:
Longitudinal studies of anti-DNA antibody levels in systemic lupus erythematosus
Scand. J. Rheum. 11 suppl. (1975) 52-58

(227) LIPSMEYER, E.:
Development of malignant cerebral lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression
Arth. Rheum. 15 (1972) 183-186

(228) LOFTUS, L.:
Peripheral neuropathy following chloroquine therapy
Canad. Med. Ass. J. 89 (1963) 917-920

(229) LUCIANO, A. and N. ROTHFIELD:
Patterns of nuclear fluorescence and DNA-binding activity
Ann. rheum. Dis. 32 (1973) 337-341

(230) MACKAY, I., D. CHAN and G. ROBSON:
Prednisolone treatment of lupus nephritis: Effect of high doses on course of disease, renal function, histological lesions, and immunological reactions
Aust. Ann. Med. 2 (1970) 123-130

(231) MACKAY, I., J. MATHEWS, B. TOH, H. BAKER and I. WALKER:
A sequential trail comparing cyclophosphamide and azathioprine as adjuncts in the treatment of systemic lupus erythematosus
Aust. N.Z.J. Med. 4 (1974) 154-158

(232) MADDOCK, R.:
Incidence of systemic lupus erythematosus by age and sex
J.A.M.A. 191 (1965) 137-138

(233) MAHER, J. and G. SCHREINER:
Treatment of lupus nephritis with azathioprine
Arch. intern. Med. 125 (1970) 293-298

(234) MANCINI, G., A. CARBONARA and J. HEREMANS:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion
Immonochemistry 2 (1965) 235-240

(235) MANDEMA, E., V. POLLAK, R. KARK and J. REZAIAN:
Quantitative observations on antinuclear factors in systemic lupus erythematosus
J. lab. clin. Med. 58 (1961) 337-352

(236) MANNIK, M., A. HAAKENSTAD and W. AREND;
The fate and detection of circulating immune complexes
in: Progress in Immunology II, eds. BRENT, L. and J. HOLBOROW, North-Holland publishing company (1974) 5, p. 91-101

(237) MARGOLIUS, A., D. JACKSON and O. RATNOFF:
Circulating anticoagulant: A study of 40 cases and review of the literature
Medicine 40 (1961) 145-202

(238) MATTHES, A.:
Epilepsie: Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis
3. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart (1977) S. 171

(239) McCHESNEY, E., F. NACHOD and M. TAINTER:
Rationale for treatment of lupus erythematosus with antimalarials
J. invest. Dermatol. 29 (1957) 97-104

(240) MEISLIN, A. and N. ROTHFIELD:
Systemic lupus erythematosus in childhood: Analysis of 42 cases, with comparative data on 200 adult cases followed concurrently
Pediatrics 42 (1968) 37-49

(241) MERRELL, M. and L. SHULMAN:
Determination of prognosis in chronic disease illustrated by systemic lupus erythematosus
J. chron. Dis. 1 (1955) 12-32

(242) MÉRY, J., L.MOREL-MAROGER, J. BOELAERT et G. RICHET:
Evolution anatomo-clinique des glomérulites diffuses et focales au cours du lupus érythémateux disséminé
Journale d'Urologie et Nephrologie 4/5 (1973) 321-332

(243) MÉRY, J., J. SRAER, L. MOREL-MAROGER et G. RICHET:
Les manifestations renales du lupus érythémateux disséminé
Révue de Medicine 1/4 (1971) 27-38

(244) MICHAEL, S., I. VURAL, F. BASSEN and L. SCHAEFER:
The hematologic aspects of disseminated (systemic) lupus erythematosus
Blood 6 (1951) 1059-1072

(245) MIESCHER, P. and D. RIETHMÜLLER:
Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus
Seminars hematol., Grune and Stratton 2 (1965) 1-28

(246) MIYASATO, F., V. POLLAK and R. BARCELO:
Serum beta$_1$A-(beta$_1$C)globulin levels in systemic lupus erythematosus: Their relationship to clinical and renal histologic findings
Arth. Rheum. 9 (1966) 308-316

(247) MONGAN, E., J. LEDDY, E. ATWATER and E. BARNETT:
Direct antiglobin (Coombs) reactions in patients with connective tissue diseases
Arth. Rheum. 10 (1967) 502-508

(248) MOERSCH, H., D. PURNELL and C. GOOD:
Pulmonary changes occuring in disseminated lupus erythematosus
Dis. Chest 29 (1956) 166-173

(249) MOORE, J. and W. LUTZ:
The natural history of systemic lupus erythematosus: An approach to its study through chronic biologic false-positive reactors
J. chron. Dis. 1 (1955) 297-316

(250) MOORE, R., A. WEISBERGER and E. BOWERFIELD:
An evaluation of lymphadenopathy in systemic disease
Arch. intern. Med. 99 (1957) 751-759

(251) MOREL-MAROGER, L., J. MÉRY, D. DROZ, M. GODIN, P. VERROUST, O. KOURILSKY and G. RICHET:
The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies
Advances Nephrol. 6 (1976) 79-118

(252) MOREL-MAROGER, L., J. MÉRY and G. RICHET:
Lupus nephritis: Immunofluorescence study of 54 cases
in: Glomerulonephritis: Morphology, natural history and treatment, eds. KINCAID-SMITH, P., T. MATHEW and L. BECKER, New York (1973) 2, p. 1183-1186

(253) MORRIS, A., C. MAY, J. ESTERLY, G. CHASE, W. IRVINE and G. SHARP:
Mechanisms and quantitation of reduction of NZB x NZW nephritis of cyclophosphamide
Arth. Rheum. 15 (1972) 119-120

(254) MUEHRCKE, R., R. KARK, C. PIRANI and V. POLLAK:
Lupus nephritis: A clinical and pathological study based on renal biopsies
Medicine 36 (1957) 1-145

(255) MUEHRCKE, R., R. KARK, C. PIRANI, V. POLLAK and J. STECK:
Histological and clinical evolution of lupus nephritis
Ann. rheum. Dis. 14 (1955) 371-377

(256) MULLER, J., C. PAST and E. ORGAIN:
Late systemic complications of hydralazine (apresoline) therapy
J.A.M.A. 157 (1955) 894-899

(257) MUMENTHALER, M.:
Neurologie - kurzgefaßtes Lehrbuch für Ärzte und Studenten
4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart (1973) S. 147

(258) MUSTAKALLIO, K., A. LASSUS, T. PUTKONEN and O. WAGER:
Cryoglobins and rheumatoid factor in systemic lupus erythematosus
Acta Derm.-Veneorol. 47 (1967) 241-248

(259) NANRA, R. and P. KINCAID-SMITH:
Lupus nephritis: Clinical course in relation to treatment
in: Glomerulonephritis: Morphology, natural history and treatment, eds. KINCAID-SMITH, P., T. MATHEW and L. BECKER, New York (1973) 2, p. 1193-1210

(260) NOONAN, C., D. ODONE, E. ENGLEMAN and S. SPLITTER:
Roentgenograhic manifestations of joint disease in systemic lupus erythematosus
Radiology 80 (1963) 837-843

(261) O'CONNOR, J. and D. MUSHER:
Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus
Arch. Neurol. 34 (1966) 157-164

(262) OYAMA, J.:
Diagnosis and treatment of lupus nephritis
Med. clin. N. Am. 55 (1971) 71-85

(263) PARADISE, J.:
Syndenham's chorea without evidence of rheumatic fever
N. Engl. J. Med. 263 (1960) 625-629

(264) PATY, J., C. SIENKNECHT, A. TOWNES, A. HANISSIAN, J. MILLER and A. MASI:
Impaired cell-mediated immunity in systemic lupus erythematosus: A controlled study of 23 untreated patients
Am. J. Med. 59 (1975) 769-779

(265) PAUL, A.:
Occurrence of "LE" phenomenon in patients with severe penicillin reactions
N. Engl. J. Med. 252 (1955) 128-129

(266) PAULUS, H., R. OKUN and J. CALABRO:
Immunosuppressive therapy: Guidelines for drug dosage.
Depression of bone marrow granulocyte reserves in systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 15 (1972) 29-35

(267) PEARSON, C. and J. JAMAZAKI:
Vacuolar myopathy in systemic lupus erythematosus
Am. J. clin. Path. 29 (1958) 455-463

(268) PECK, B., G. HOFFMAN and W. FRANCK:
Thrombophlebitis in systemic lupus erythematosus
J.A.M.A. 240 (1978) 1728-1730

(269) PERRY, H.:
Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis
Am. J. Med. 54 (1973) 58-72

(270) PETZ, L., G. SHARP, N. COOPER and W. IRVIN:
Serum and cerebrospinal fluid complement and serum antibodies in systemic lupus erythematosus
Medicine 50 (1971) 259-272

(271) PHILLIPS, P. and C. CHRISTIAN:
Virus antibodies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases
Ann. rheum. Dis. 32 (1973) 450-456

(272) PILLAY, V., D. WILSON, T. ING and R. KARK:
Fungus infection in steroid-treated systemic lupus erythematosus
J.A.M.A. 205 (1968) 261-265

(273) PINCUS, T., P. SCHUR, J. ROSE, J. DECKER and N. TALAL:
Measurement of serum DNA-binding activity in systemic lupus erythematosus
N. Engl. J. Med. 281 (1969) 701-705

(274) POLLAK, V.E.:
Antinuclear antibodies in families of patients with systemic lupus erythematosus
N. Engl. J. Med. 271 (1964) 165-171

(275) POLLAK, V.E.:
Treatment of lupus nephritis
Advances Nephrol. 6 (1976) 137-161

(276) POLLAK, V., W. GROVE, R. KARK, R. MUEHRCKE, C. PIRANI and J. STECK:
Systemic lupus erythematosus simulating acute surgical condition of the abdomen
N. Engl. J. Med. 259 (1958) 258-266

(277) POLLAK, V., E. MANDEMA, A. DOIG, M. MOORE and R. KARK:
Observations on electrophoresis of serum proteins from healthy North American Caucasian and Negro subjects and from patients with systemic lupus erythematosus
J. lab. clin. Med. 58 (1961) 353-365

(278) POLLAK, V. and C. PIRANI:
Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus
Mayo Clin. Proc. 44 (1969) 630-644

(279) POLLAK, V., C. PIRANI, J. DUJOVNE and M. DILLARD:
The clinical course of lupus nephritis: Relationship to the renal histologic findings
in: Glomberulonephritis: Morphology, natural history and treatment, eds. KINCAID-SMITH, P., T. MATHEW and L. BECKER, New York (1973) 2, p. 1167-1182

(280) POLLAK, V., C. PIRANI and R. KARK:
Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis
J. lab. clin. Med. 57 (1961) 495-511

(281) POLLAK, V., C. PIRANI and F. SCHWARTZ:
The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus
J. lab. clin. Med. 63 (1964) 537-550

(282) POPOWNIAK, K., S. NAKAMATO, W. BRANN, R. GIFFORD and R. STRAFFON:
Successful renal transplantation in systemic lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 78 (1973) 828, abstr.

(283) PURNELL, D., A. BAGGENSTOSS and A. OLSEN:
Pulmonary lesions in disseminated lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 42 (1955) 619-628

(284) QUISMORIO, F. and E. DUBOIS:
Septic arthritis in systemic lupus erythematosus
J. Rheumatol. 2 (1975) 73-82

(285) QUISMORIO, F. and G. FRIOU:
Serological factors in systemic lupus erythematosus and their pathogenetic significance
Critic. Rev. clin. lab. Sci. (1970) 639-684

(286) RABINOWITZ, Y. and W. DAMESHEK:
Systemic lupus erythematosus after "idiopathic" thrombocytopenic purpura: A review. A study of systemic lupus erythematosus occuring after 78 splenectomies for "idiopathic" thrombocytopenic purpura, with a review of the pertinent literature
Ann. intern. Med. 52 (1960) 1-28

(287) RALLISON, M., J. CARLISLE, R. LEE, R. VERNIER and R. GOOD:
Lupus erythematosus and Stevens-Johnson syndrome: Occurence as reactions to anticonvulsant medication
Am. J. Dis. Child. 101 (1961) 725-728

(288) RALLISON, M., J. O'BRIEN and R. GOOD:
Severe reactions to long-acting sulfonamides: Erythema multiforme exsudativum and lupus erythematosus following administration of sulfamethoxypyridazine and sulfadimethoxine
Pediatrics 28 (1961) 908-917

(289) REZA, M., L. DORNFELD and L. GOLDBERG:
Hydralazine therapy in hypertensive patients with idiopathic systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 18 (1975) 335-338

(290) RICK, W. and L. HOYER:
Haemostatic disorders in systemic lupus erythematosus
Clinics rheum. Dis. 1/3 (1975) 583-596

(291) RICK, W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie
3. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York (1974) S. 95, S. 216

(292) RIEMENSCHNEIDER, T., J. WILSON and R. VERNIER:
Glucocorticoid-induced pancreatitis in children
Pediatrics 41 (1968) 428-437

(293) RITCHIE, R.:
Antinuclear antibodies: Their frequency and diagnostic assoceation
N. Engl. J. Med. 282 (1970) 1174-1178

(294) RITCHIE, T.:
The clinical significance of titered antinuclear antibodies
Arth. Rheum. 10 (1967) 544-551

(295) ROBBOY, S., E. LEWIS, P. SCHUR and R. COLMAN:
Circulating anticoagulats to factor VIII
Am. J. Med. 49 (1970) 742-752

(296) ROENIGK, H., J. HASERICK and S. NAKAMATO:
Systemic lupus erythematosus and renal transplantation
Arch. Dermatol. 92 (1965) 263-270

(297) ROHN, R. and W. BOND:
Some effects of nitrogen mustard and triethylene melamine in acute disseminated lupus erythematosus
Am. J. Med. Sci. 226 (1953) 179-190

(298) ROPES, M.:
Observations on the natural course of disseminated lupus erythematosus
Medicine 43 (1964) 387-391

(299) ROSENTHAL, C. and E. FRANKLIN:
Depression of cellular-mediated immunity in systemic lupus erythematosus: Relation to disease activity
Arth. Rheum. 18 (1975) 207-217

(300) ROTHFIELD, N.:
General considerations in the treatment of systemic lupus erythematosus
Mayo Clin. Proc. 44 (1969) 691-696

(301) ROTHFIELD, N., R. McCLUSKEY and D. BALDWIN:
Renal disease in systemic lupus erythematosus
N. Engl. J. Med. 269 (1963) 537-544

(302) ROTHFIELD, N. and N. PACE:
Relation of positive LE cell preparations to activity of lupus erythematosus and corticosteroid therapy
N. Engl. J. Med. 266 (1962) 535-538

(303) RUDNICKI, R., G. GRESHAM and N. ROTHFIELD:
The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus
J. Rheumatol. 2 (1975) 223-230

(304) RUPE, C. and S. NICKEL:
New clinical concept of systemic lupus erythematosus: Analysis of 100 cases
J.A.M.A. 171 (1959) 1055-1061

(305) RUSSELL, A., J. PERCY, W. RIGAL and G. WILSON:
Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus
Ann. rheum. Dis. 33 (1974) 204-209

(306) RUSSELL, P., J. HASERICK and E. ZUCKER:
Epilepsy in systemic lupus erythematosus
Arch. intern. Med. 88 (1951) 78-92

(307) SCHRAGER, M. and N. ROTHFIELD:
The lupus band test
Clinics rheum. Dis. 1/3 (1975) 597-611

(308) SCHROETER, A., D. CONN and R. JORDON:
Immunoglobin and complement deposition in the skin of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients
Ann. rheum. Dis. 35 (1976) 321-325

(309) SCHUBERT, J., H. SCHUBERT, G. HOLTZ und H. MARTIN:
Immunosuppressive Langzeittherapie des Lupus Erythematodes visceralis
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 1768-1773

(310) SCHUR, P. and J. SANDSON:
Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus
N. Engl. J. Med. 278 (1968) 533-538

(311) SCHUR, P., B. STOLLAR, A. STEINBERG and N. TALAL:
Incidence of antibodies to double stranded RNA in systemic lupus erythematosus and related diseases
Arth. Rheum. 14 (1971) 342-347

(312) SELIGMAN, M., A. CANNAT and M. HAMARD:
Studies on antinuclear antibodies
Ann. N.Y. Acad. Sci. 124 (1965) 816-832

(313) SENNIAH, R. and P. FENG:
Lupus nephritis: Correlation between light, electron microscopic and immunofluorescent findings and renal function
Clin. Nephrol. 6 (1976) 340-351

(314) SERGENT, J., M. LOCKSHIN, M. KLEMPNER and B. LIPSKY:
Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus: Therapy and prognosis
Am. J. Med. 58 (1975) 644-654

(315) SHARON, E., D. KAPLAN and H. DIAMOND:
Exazerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal of azathioprine therapy
N. Engl. J. Med. 288 (1973) 122-124

(316) SHEARER, R. and E. DUBOIS:
Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy
Am. J. Ophthal. 64 (1967) 245-252

(317) SHEARN, M.:
Mercaptopurine in the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome
N. Engl. J. Med. 273 (1965) 943-947

(318) SHEARN, M.:
Normocholesterolemic nephrotic syndrome of systemic lupus erythematosus
Am. J. Med. 36 (1964) 250-261

(319) SHEARN, M.:
The heart in systemic lupus erythematosus
Am. Heart J. 58 (1959) 452-466

(320) SHEARN, M. and B. PIROFSKY:
Disseminated lupus erythematosus: Analysis of 34 cases
Arch. intern. Med. 90 (1952) 790-807

(321) SHELP, W., J. BLOODWORTH and R. RIESELBACH:
Effect of azathioprine on renal histology and function in lupus nephritis
Arch. intern. Med. 128 (1971) 566-573

(322) SHERMAN, J., D. LOVE and J. HARRINGTON:
Anemia, positive lupus and rheumatoid factors with methyldopa
Arch. intern. Med. 120 (1967) 321-326

(323) SHULMAN, L. and A. HARVEY:
The nature of drug-induced systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 3 (1960) 464-468

(324) SIBRANS, D. and H. HOLLEY:
Vacuolar myopathy in a patient with positive LE cell preparations
Arth. Rheum. 10 (1967) 141-150

(325) SIEGEL, M., N. GWON, S. LEE, J. RIVERO and W. WONG:
Survivorship in systemic lupus eryhtematosus: Relationship to race and pregnancy
Arth. Rheum. 12 (1969) 117-125

(326) SIEGEL, M., S. LEE, D. WIDELOCK, E. REILLY, G. WISE, S. ZINGALE and H. FUERST:
The epidemiology of systemic lupus erythematosus
J. chron. Dis. 15 (1962) 131-140

(327) SIMENHOFF, M. and J. MERRILL:
The spectrum of lupus nephritis
Nephron 1 (1964) 348-374

(328) SIMONE, J., J. CORNET and C. ABILDGAARD:
Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus
Blood 31 (1968) 806-812

(329) SINGSEN, B., B. BERNSTEIN, K. KING and V. HANSON:
Systemic lupus erythematosus in childhood: Correlations between changes in disease activity and serum complement levels
J. Pediatrics 89 (1976) 358-365

(330) SLIWINSKI, A. and N. ZVAIFLER:
Decreased synthesis of the third component of complement (C_3) im hypocomplementemic systemic lupus erythematosus
Clin. exp. Immunol. 11 (1972) 21-29

(331) SMITH, C., J. CASSIDY and G. BOLE:
Types I and III dysgammaglobulinemias in patients with systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 11 (1968) 511, abstr.

(332) SNAITH, M., J. HOLT, D. OLIVER, M. DUNNHILL, W. HALLEY and A. STEPHENSON:
Treatment of patients with systemic lupus erythematosus including nephritis with chlorambucil
Br. Med. J. 2 (1973) 197-201

(333) SOFFER, L. and R. BADER:
Corticotropin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus: Results of long-term use
J.A.M.A. 149 (1952) 1002-1008

(334) SOFFER, L., L. SOUTHERN, H. WEINER and R. WOLF:
Renal manifestations of systemic lupus erythematosus: A clinical and pathological study of 90 cases
Ann. intern. Med. 54 (1961) 215-228

(335) STEFFEN, C.:
Der Antiglobinkonsumptionstest: Seine theoretischen Grundlagen, Technik und Anwendungsgebiete
Klin. Wschr. 40/12 (1962) 613-622

(336) STEINBERG, A. and J. DECKER:
A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis
Arth. Rheum. 17 (1974) 923-937

(337) STORCK, H. and S. BERZUPS:
On lupus erythematosus, with special reference to transition from localized to generalized form
Dermatologica 124 (1962) 142-154

(338) STRIKER, G., M. KELLY, L. QUADRACCI and B. SCRIBNER:
The course of lupus nephritis
in: Glomerulonephritis: Morphology, natural history and treatment, eds. KINCAID-SMITH, P., T. MATHEW and L. BECKER, New York (1973) 2, p. 1141-1166

(339) SVEC, K. and B. VEIT:
Age-related antinuclear factors: Immunologic characteristics and associated clinical aspects
Arth. Rheum. 10 (1967) 509-516

(340) SZTEJNBOK, M., A. STEWART, H. DIAMOND and K. KAPLAN:
Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus: A controlled study
Arth. Rheum. 14 (1971) 639-645

(341) TAKIGAWA, M., T. KANOH, S. IMAMURA and C. TAKAHASHI:
IgA-deficiency and systemic lupus erythematosus: Occurence in an oriental woman with idiopathic epilepsy
Arch. Dermatol. 112 (1976) 845-849

(342) TAN, E. and H. KUNKEL:
Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus
J. Immunol. 96 (1966) 464-471

(343) TAN, E. and P. NATALI:
Comparative study of antibodies to native and denatured DNA
J. Immunol. 104 (1970) 902-906

(344) TAN, E., D. GLADMAN, M. UROWITZ and N. MILNE:
Brain scan diagnosis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus
Ann. rheum. Dis. 37 (1978) 357-362

(345) TERMAN, D., R. HARBECK and R. CARR:
Specific extraction of DNA antibodies by extracorporal circulation over DNA immobilized in collodion charcoal
Arth. Rheum. 20 (1977) 138, abstr.

(346) TOWNES, A., C. STEWART and A. OSLER:
Immunologic studies of systemic lupus erythematosus. II. Variations of nucleoprotein-reactive gammaglobulin and hemolytic serum complement levels with disease activity
John Hopkins Med. J. 112 (1963) 202-219

(347) TURNER-WARWICK, M.:
Immunological aspects of systemic diseases of the lungs
Proc. Roy. Soc. Med. 67 (1974) 541-547

(348) UHL, G., J. WILLIAMS and F. ARNETT:
Intracerebral lymphoma in a patient with central nervous system lupus on cyclophosphamide
J. Rheumatol. 1 (1974) 282-286

(349) UROWITZ, M., A. BOOKMAN, B. KÖHLER, D. GORDON, A. SMYTHE and P. OGRYZLO:
The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus
Am. J. Med. 60 (1976) 221-225

(350) VERNIER, R., S. MAUER, A. FISH and A. MICHAEL:
The mesangial cell in glomerulonephritis
Advances Nephrol. 1 (1971) 31-46

(351) VIDEBAEK, A.:
Auto-immune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus
Acta Med. Scand. 171/2 (1962) 187-194

(352) VOIPIO, H.:
Incidence of chloroquine retinopathy
Acta Ophthal. 44 (1966) 349-354

(353) VRONINKS, P., J. REMANS, M. KAHN and S. DeSEZE:
Aseptic bone necrosis in systemic lupus erythematosus: Report of 7 new cases
Sem. Hop. Paris 48 (1972) 3001-3009

(354) VYKOUPIL, K., A. GEORGII und H. DEICHER:
Histologische Knochenmarksdiagnostik des Erythematodes visceralis und seine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der chronischen Polyarthritis
Verhandlg. dtsch. Gesell. Rheum. 3 (1974) 229-231

(355) WALLACE, S., R. LATTES and C. RAGAN:
Diagnostic significance of the muscle biopsy
Am. J. Med. 25 (1958) 600-610

(356) WEHEBA, A.:
Comparison of antinuclear antibody determinations in unselected sera by consumption test and immunofluorescence
Z. Rheumatol. 35 (1976) 210-216

(357) WEISS, R. and S. SWIFT:
Significance of positive LE phenomenon
Arch. Derm. 72 (1955) 103-112

(358) WHISNANT, J. and R. ESPINOSA:
Chloroquine neuromyopathy
Proc. Mayo Clin. 38 (1963) 506-513

(359) WHITE, A.:
Hydralazine (apresoline) lupus with fatal renal failure
J. Am. Geriat. Soc. 14 (1966) 361-364

(360) WIERZCHOWIECKI, M., F. QUISMORIO and G. FRIOU:
Immunoglobin deposits in skin in systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 18 (1975) 77-82

(361) WILLIAMSON, J., R. PATERSON, D. McGAVIN, M. JASANI, J. BOYLE and W. DOIG:
Posterior subcapsular cataracts and glaucoma associated with long-term oral corticosteroid therapy in patients with rheumatoid arthritis and related conditions
Br. J. Ophthal. 53 (1969) 361-372

(362) WILSKE, K., I. SHALIT, R. WILLKINS and J. DECKER:
Findings suggestive of systemic lupus erythematosus in subjects on chronic anticonvulsive therapy
Arth. Rheum. 8 (1965) 260-266

(363) WILSON, R., J. MAHER and G. SCHREINER:
Lupus nephritis: Clinical and histologic survey
Arch. intern. Med. 111 (1963) 429-438

(364) WINFIELD, J., R. WINCHESTER, P. WERNET, S. FU and H. KUNKEL:
Nature of cold-reactive antibodies to lymphocyte surface determinants in systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 18 (1975) 1-8

(365) WINKELMANN, R.:
Diagnosis and treatment of lupus erythematosus, dermatomyositis and scleroderma, with emphasis on cutaneous findings
J. chron. Dis. 13 (1961) 401-410

(366) WINKELMANN, R., C. MERWIN and L. BRUNSTING:
Antimalarial therapy of lupus erythematosus
Ann. intern. Med. 55 (1961) 772-776

(367) WOLD, R., F. YOUNG, E. TAN and R. FARR:
Deoxyribonucleic acid antibody: A method to detect its primary interaction with deoxyribonucleic acid
Science 161 (1968) 806-807

(368) YURCHAK, P., S. LEVINE and R. GORLIN:
Constrictive pericarditis complicating disseminated lupus erythematosus
Circulation 31 (1965) 113-118

(369) ZARAFONETIS, J.:
Clinical onset of lupus erythematosus in the older age group
J. Am. Geriat. Soc. 12 (1964) 787-799

(370) ZETTERSTRÖM, R. and G. BERGLUND:
Systemic lupus erythematosus in childhood: A clinical study
Acta Paediatrica 45 (1956) 189-204

(371) ZIFF, M., P. ESSERMANN and C. McEWEN:
Observations on the course and treatment of systemic lupus erythematosus
Arth. Rheum. 1 (1958) 332-350

(372) ZIMMERMANN, S., P. JENKINS, W. SHELP, J. BLOODWORTH and P. BURKHOLDER:
Progression from minimal to diffuse proliferative lupus nephritis
Lab. Invest. 32 (1975) 665-672

(373) ZURIER, R.:
Systemic lupus erythematosus and pregnancy
Clin. rheum. Dis. 1/3 (1975) 613-620

(374) ZWEIMANN, B., J. KORNBLUM, J. CORNOG and E. HILDRETH:
The prognosis of lupus nephritis: Role of clinical-pathologic correlations
Ann. intern. Med. 69 (1968) 441-462

(375) ZUBLER, R. and P. LAMBERT:
Detection of immune complexes in human diseases
Prog. Allergy 24 (1978) 85-127

A N H A N G

Graphische Verlaufsdarstellung mit einem Abriß der Krankengeschichte der 53 untersuchten SLE-Patienten : Serologische Parameter (DNS-BK, ANA, C_3, C_4) und klinische Aktivität unter Berücksichtigung der therapeutischen Maßnahmen.

Fall 1 55 J., weiblich

Seit 9 Monaten discoider LE mit 18 kg Gewichtsverlust; Feb. 70 stationäre Aufnahme: Arthritis, Niereninsuffizienz mit Kreatinin 4,0 mg%, Proteinurie von etwa 1 g/d, zunehmende Anämie bis Hb 4,6 g%, Thrombopenie, terminaler Pleura- und Perikarderguß, Exitus nach 8 Wochen, ohne daß das akute Bild beherrscht werden konnte.

Fall 2 35 J., weiblich

Seit 6 Monaten allgemeines Krankheitsgefühl mit 7 kg Gewichtsverlust, Arthralgien, axillärer Lymphknotenabzeß;
März 1975 stationäre Aufnahme: hochakutes Bild mit multipler Hautsymptomatik, wie Schmetterlingserythem, bullöses Exanthem, Petechien, subcutane Knoten, oligurische Niereninsuffizienz mit Kreatinin bis 7 mg%, Proteinurie, Pleura- und Perikarderguß, Fieber um 39°C, Thrombopenie, Anämie um 6 g%, Hypergammaglobulinämie von 44 rel.%; unter Steroid- und Endoxantherapie Entwicklung einer Sepsis mit Exitus innerhalb von 3 Wochen.

C_3 mg%	50	50
Konsumption	4x	3x

	< 35
	5x
DNS-BK	98%

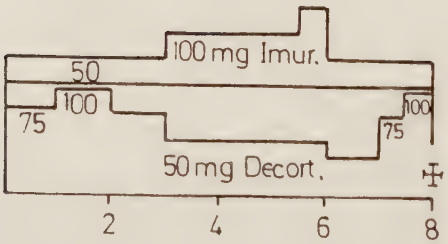
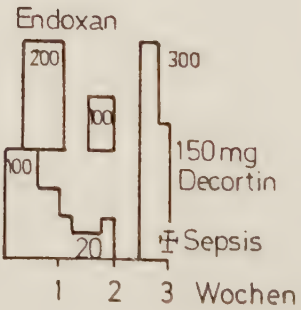


Abb. 29: a) Fall 1



b) Fall 2

Fall 3 28 J., weiblich

1963 und 1966 Arthralgien;
1966 makulöses Exanthem und Urtikaria bei Verdacht auf SLE,
Juli 66 - Sept. 69 5-10 mg Ultralan;
Sept. 69 stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem, generalisierte makulöse Effloreszenzen, Proteinurie 8 g/d, Leukozyturie, Mikrohämaturie, Zylindrurie, Kreatinin 1,0 mg%, Leukopenie 2000/mm^3, Hb 10,2 g%; Sept. 69 - Jan. 70 ständig Fieber 38 - 40,2°C, 15 kg Gewichtsabnahme (42 kg);
Dez. 69 plötzlich hochgradige Niereninsuffizienz mit Kreatinin 13 mg% Blutdruckanstieg 190/120 mm Hg,BSG-Anstieg von 30 mm Hg/h auf 130 mm Hg/h, Hb-Abfall auf 6-7 g% ;Feb. einmaliger zerebraler Krampfanfall; weiterhin Dauerdialyse, Proteinurie 1,5-3 g/d, Hb um 9 g%; Aug. 70 Hochdruckencephalopathie und Herzinsuffizienz; Okt. 70 Exitus zuhause.

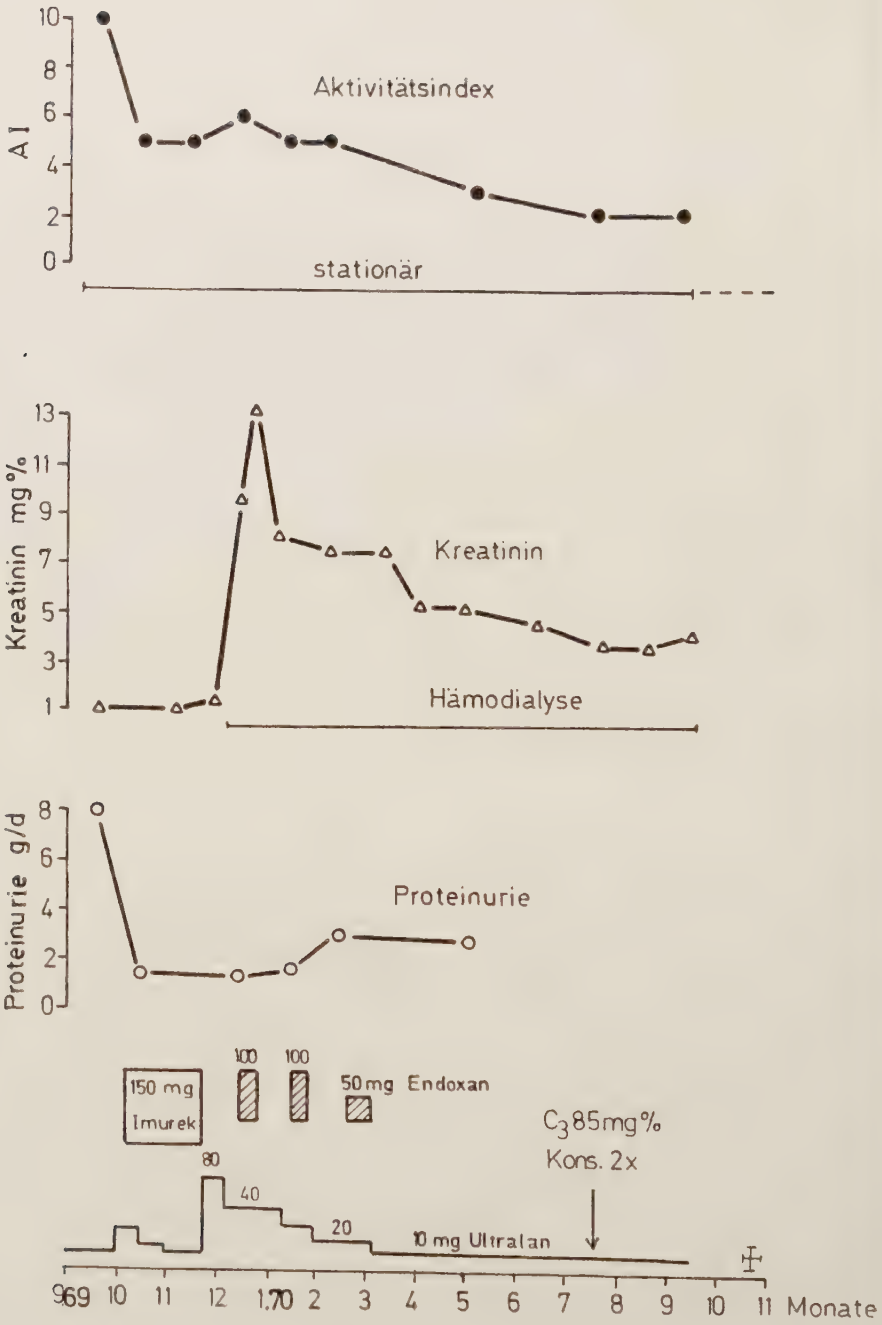

AI
Aktivitätsindex
stationär
Kreatinin mg%
Kreatinin
Hämodialyse
Proteinurie g/d
Proteinurie
150 mg Imurek
100
100
50 mg Endoxan
C3 85 mg%
Kons. 2x
80
40
20
10 mg Ultralan
9 69 10 11 12 1 70 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 Monate

Abb. 30 : Fall 3

Fall 4 55 J., weiblich

1954 Arthritis;
1956 rheumatische Endo-Myokarditis mit Mitralinsuffizienz,
1957 generalisiertes Exanthem;
März 1969 1.stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem, Haarausfall, nephrotisches Syndrom mit Proteinurie 6 g/d, bei normaler Nierenfunktion; Pleuraerguß bei Herzinsuffizienz; Anhalt für Coombs-negative hämolytische Anämie mit Hb 9 g% (LDH erhöht, Haptoglobin erniedrigt), Fieber um 39°C;
März 1972 2. Aufnahme: makulo-papulöses Exanthem, Myalgie, Niereninsuffizienz mit Kreatinin 2,0 g%, Hypertonie 200/110 mm Hg, Proteinurie um 2,5 g/d, Pleuraerguß, Anämie mit Hb 6 g%, Leukopenie 3000/mm^3, Thrombopenie 50.000/mm^3;
ab Juli 70 relativ beschwerdefrei;
Okt. 70 Exitus 2 Wochen nach Mykardinfarkt.

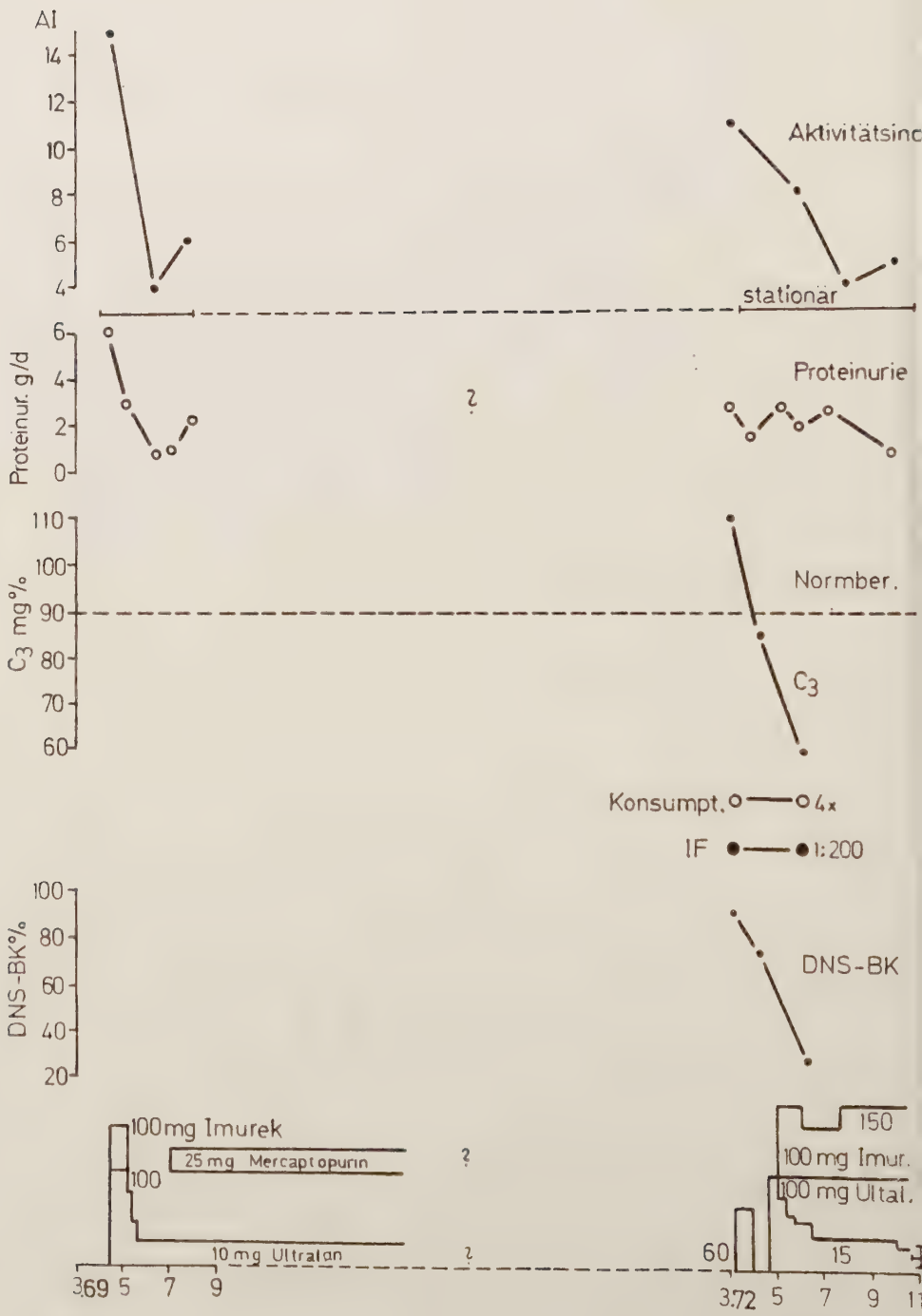

AI
14
12
10
8
6
4
Aktivitätsind
stationär
Proteinur. g/d
6
4
2
0
Proteinurie
?
C_3 mg%
110
100
90
80
70
60
Normber.
C_3
Konsumpt. o—o 4x
IF ●—● 1:200
DNS-BK%
100
80
60
40
20
DNS-BK
100mg Imurek
25 mg Mercaptopurin
100
10 mg Ultralan
?
?
3.69 5 7 9
60
150
100 mg Imur.
100 mg Ultal.
15
3.72 5 7 9
Monate

Abb. 31: Fall 4

Fall 5 35 J., weiblich

Seit 5 Jahren Arthralgien und Photosensibilität;
Juli 1971 1.stationäre Aufnahme: Nephrotisches Syndrom mit Proteinurie um 7 g/d, mäßige Niereninsuffizienz mit Kreatinin um 2,5 mg%, Hypertonie um 180/115 mm Hg; Pleuraerguß bei Herzinsuffizienz, Anämie mit Hb 9 g%;
Dez. 71 - März 72 ambulant bei Proteinurie um 3 g/d;
April 1972 2. Aufnahme: Niereninsuffizienz mit Kreatinin 7 mg%, Proteinurie 5 g/d, Hochdruck-encephalopathie (Kopfschmerz, Konzentrations-, Schlafstörungen), Pleuraerguß, Ascites, Arthralgie, Myalgie; gastrointestinale Symptomatik mit abdominellen Schmerzen, Durchfall, Erbrechen, Hb 6,5 g%;
Sept. 72 Exitus auswärtig

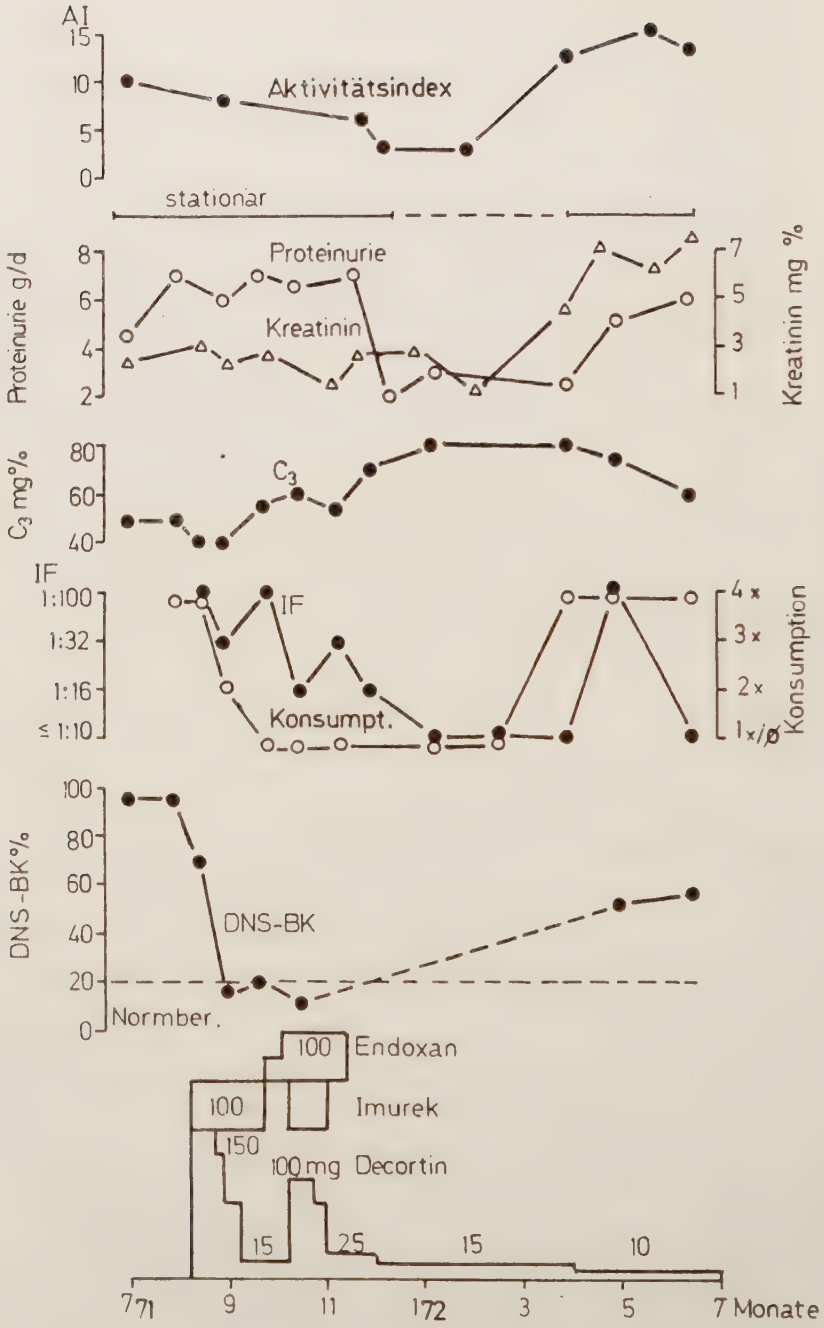


Abb. 32: Fall 5 (verst. Sept. 72)

Fall 6 39 J., weiblich

Mai 73 - Okt. 74 Hochdrucktherapie mit Hydralazin;
Nov. 74 1. stationäre Aufnahme: Myalgie, Hypergammaglobulinämie 34 rel.%, BSG 40/80 mm Hg/h;
April 75 2. Aufnahme: allgemeine Schwäche, Gewichtsverlust 14 kg/5 Mon., Schmetterlingserythem, Haarausfall, geringe Proteinurie, Fieber 38,5°C, Hb 10 g%, Thrombopenie 35'000/mm^3, Gammaglobuline 40 rel.%, BSG 114/130 mm Hg/h;
Dez. 75 3. Aufnahme: Nephrotisches Syndrom mit Proteinurie 4 g/d bei normalem Kreatinin, Fieber 40°C, Hb 10 g%, Thrombopenie 50.000/mm^3;
fehlende Kontrolle auf Grund mangelnder Kooperation;
Juni 76: Exitus einige Stunden nach Klinikaufnahme im Kreislaufversagen bei Hb 5,6 g%.

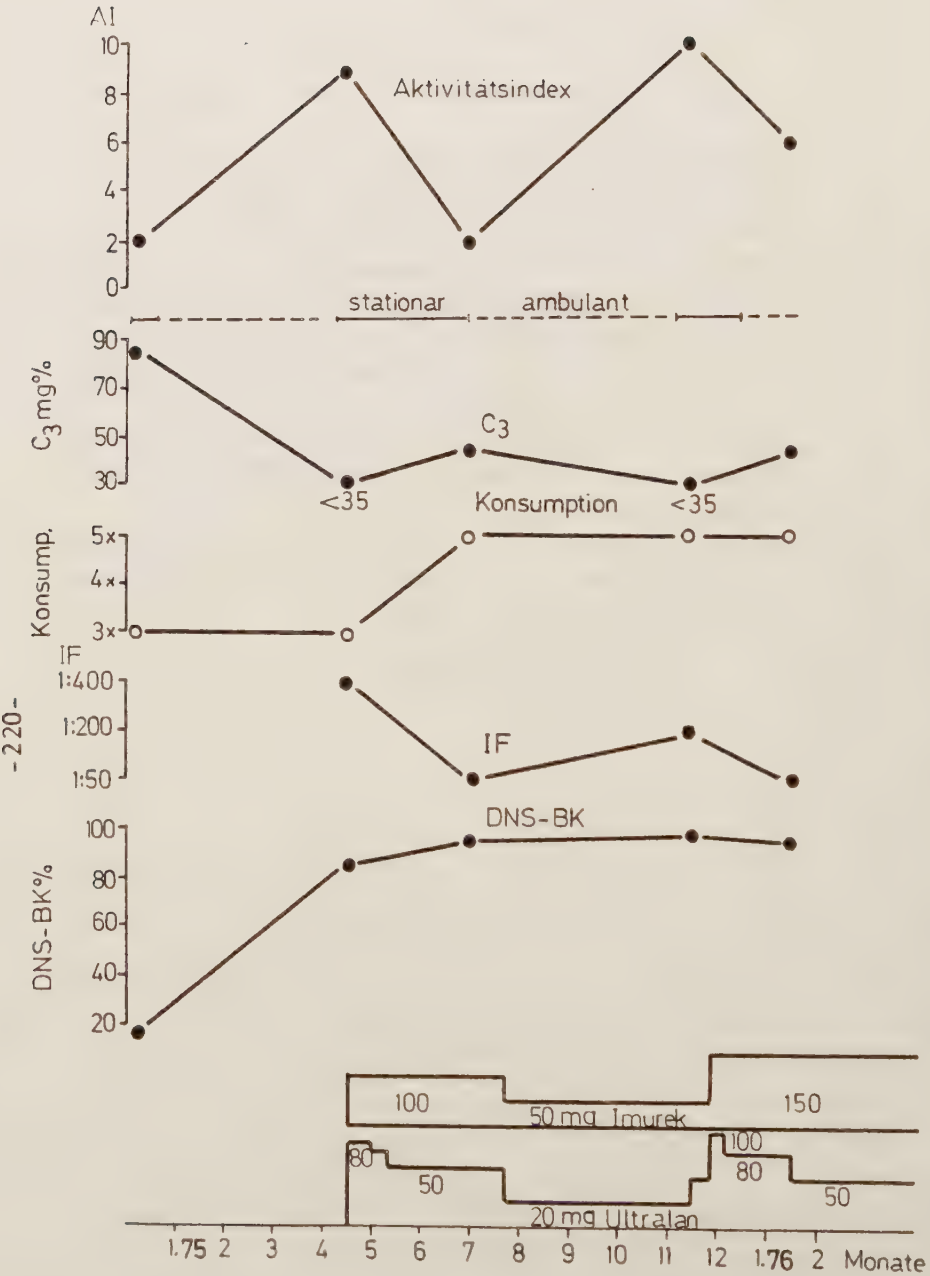


Abb. 33: Fall 6 (verst. Juni 76)

Fall 7 15 J., weiblich

1966 Arthritis und Pleuritis;
April 1968 1. stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem und discoider LE, Arthralgie, Pleuritis, Proteinurie 2 g/d bei normaler Nierenfunktion, Fieber 40°C, Hb 10,5 g%, Leukopenie 3'400/mm^3, Gammaglobuline 35 rel.%;
Jan. 71 2. Aufnahme: Nephrotisches Syndrom mit Proteinurie bis 4,5 g/d, Herzinsuffizienz mit Lungenödem, Leukopenie 3'200/mm^3, Hb 10 g%;
ab Sept. 71 Hypertonus um 170/100 mm Hg und persistierende Proteinurie; 3malige stationäre Kontrolle;
Dez. 74 6. Aufnahme: Schmetterlingserythem, Proteinurie um 4 g/d, Niereninsuffizienz mit Kreatinin 2,5 mg%, Hb 10 g%;
April 75: Anstieg des Kreatinin auf 5,5 mg% mit kurzfristiger Hämodialyse, organisches Psychosyndrom mit Desorientiertheit und Agitiertheit von 4-tägiger Dauer, Pleuraerguß, Fieber 39,5°C, Hb 6 g%;
Juni 75: unter hochdosierter Steroid- und Endoxantherapie Entwicklung einer grammnegativen Sepsis;
ab Aug. 75 Intensitätszunahme von Erythem und discoiden LE, nach kurzzeitiger Besserung der Nierenfunktion progrediente Niereninsuffizienz bis Kreatinin 5,8 g%, Hb 10 g%;
Dez. 75 Exitus zuhause.

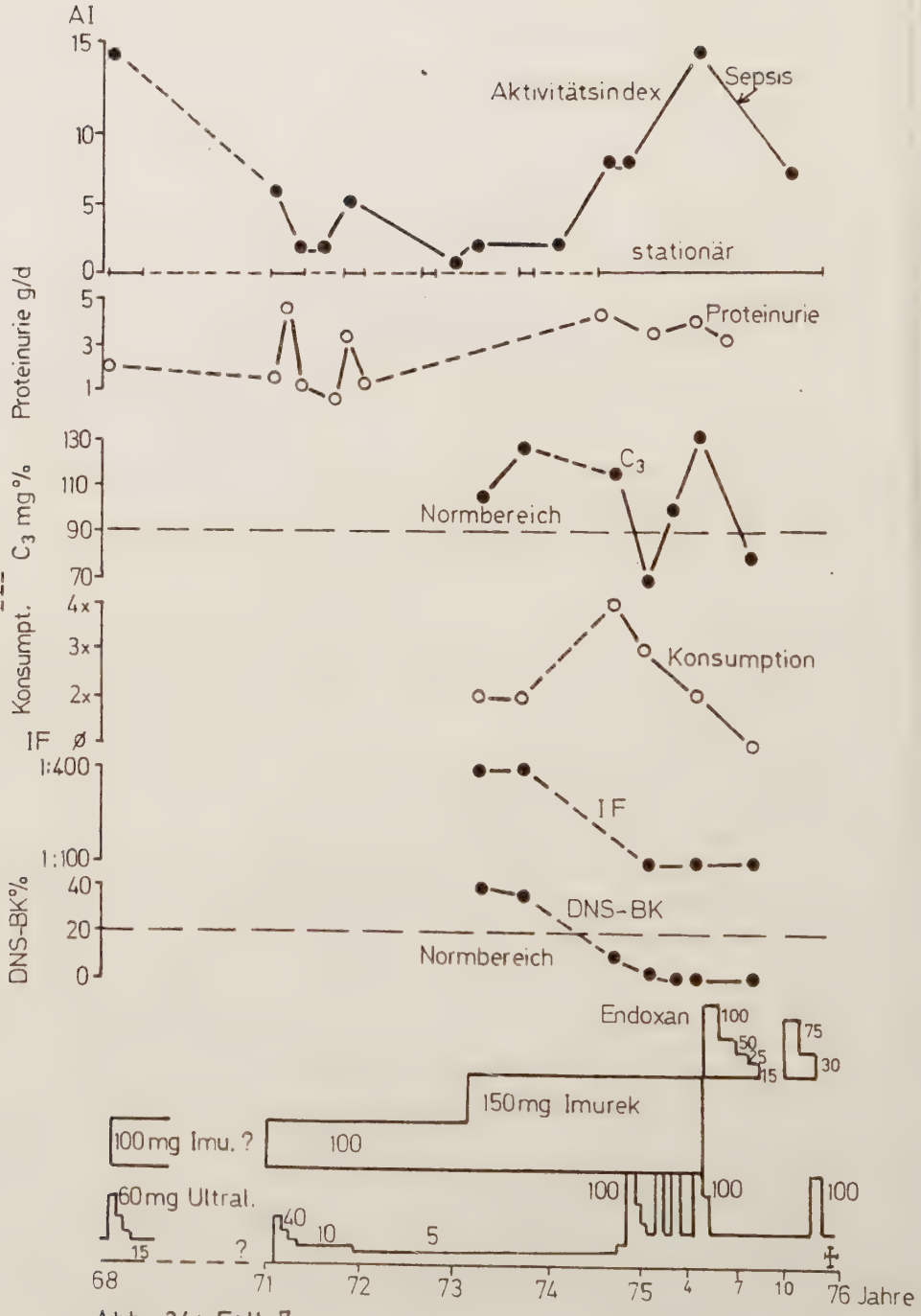

AI
15
10
5
0
Aktivitätsindex
Sepsis
stationär
Proteinurie g/d
5
3
1
Proteinurie
C_3 mg %
130
110
90
70
C_3
Normbereich
Konsumpt.
4x
3x
2x
IF ø
Konsumption
1:400
1:100
IF
DNS-BK%
40
20
0
DNS-BK
Normbereich
Endoxan
100
50
25
15
75
30
150mg Imurek
100mg Imu.?
100
60mg Ultral.
15
?
40
10
5
100
100
100
68
71
72
73
74
75
4
7
10
76 Jahre

Abb. 34: Fall 7

Fall 8 46 J., weiblich

16.5.73 stationäre Aufnahme: akuter Beginn mit Pleuritis exsudativa, Bauchschmerz, Durchfall, Erbrechen, Proteinurie 3 g/d, Kreatinin 1,6 mg%, Leukopenie 3 400/mm^3, Hb 10 g%; 18.7. fraglich durch Cortison bedingtes Psychosyndrom mit Verwirrtheit und Mutismus, Anstieg von Kreatinin auf 4 mg%, Fieber 38,2°C, Hb 6,2 g%; 1.8. nach kurzfristigem Absetzen der Steroide nephrotisches Syndrom mit Proteinurie 10 g/d, Kreatinin 2,3 mg%; unter fortgesetzter hochdosierter Steroid- und Endoxantherapie Entwicklung einer Sepsis bei Agranulozytose (Leukozyten 100/mm^3), Hb 5,2 g%;
12.8. Exitus

Nr. 37 36 J., weiblich

Seit 1 Jahr disseminierter discoider LE;
7.1.73 stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem, Muskelschwäche (pathologisches EMG), Hemmkörperhämophilie (Quick 30%, verlängerte Thrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit) mit Suggilationen, minimale Proteinurie, Fieber 40,5°C, Leukopenie 1200/mm^3, Thrombopenie 40'000/mm^3, Hb 12,5 g%;
7.2. Anstieg der Leukozyten 4000/mm^3, Thrombozyten 110000/mm^3 bei Hb-Abfall 8 g%;
21.2. unter hochdosierter Steroid- und Imurektherapie Exitus bei Soorsepsis.

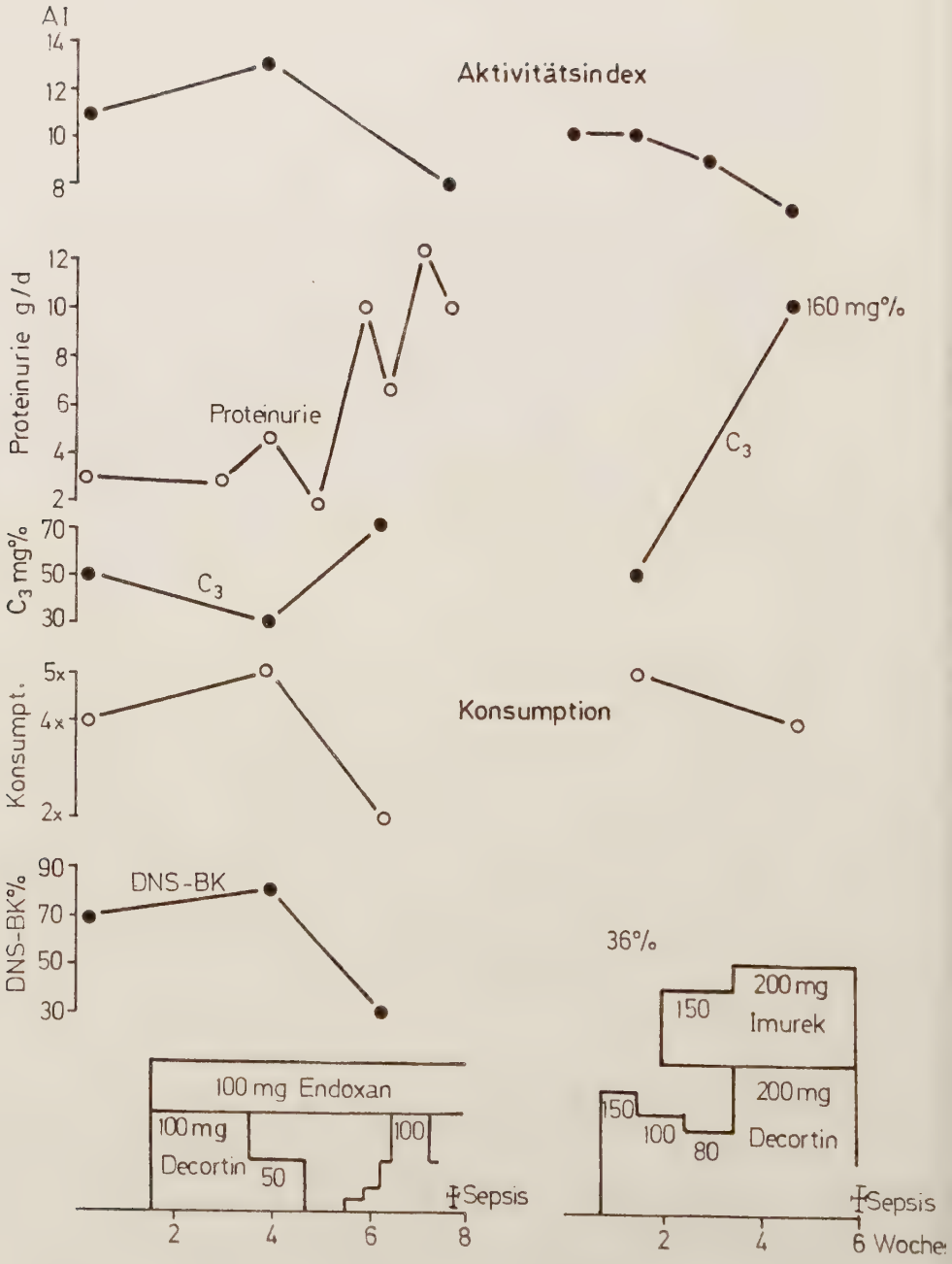


Abb. 35 a) Fall 8 b) Fall 37

Fall 9 38 J., weiblich

Seit 1 Jahr Haarausfall;
Dez. 1976 stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem, Proteinurie 1,8 g/d, Fieber 38,5°C, Leukopenie 2200/mm^3, Hb 9,5 g%;
Feb. 77: Nephrotisches Syndrom mit Proteinurie bis 10 g/d bei normaler Nierenfunktion;
März 77: Psychosyndrom (wahrscheinlich steroidinduziert) von 3 Tagen Dauer mit Affektstörungen (Wechsel zwischen Aggressivität und autistischen Tendenzen), ohne Bewußtseinsstörung; Rückgang der Proteinurie auf 2,5 g/d, Hb-Anstieg 11 g%.

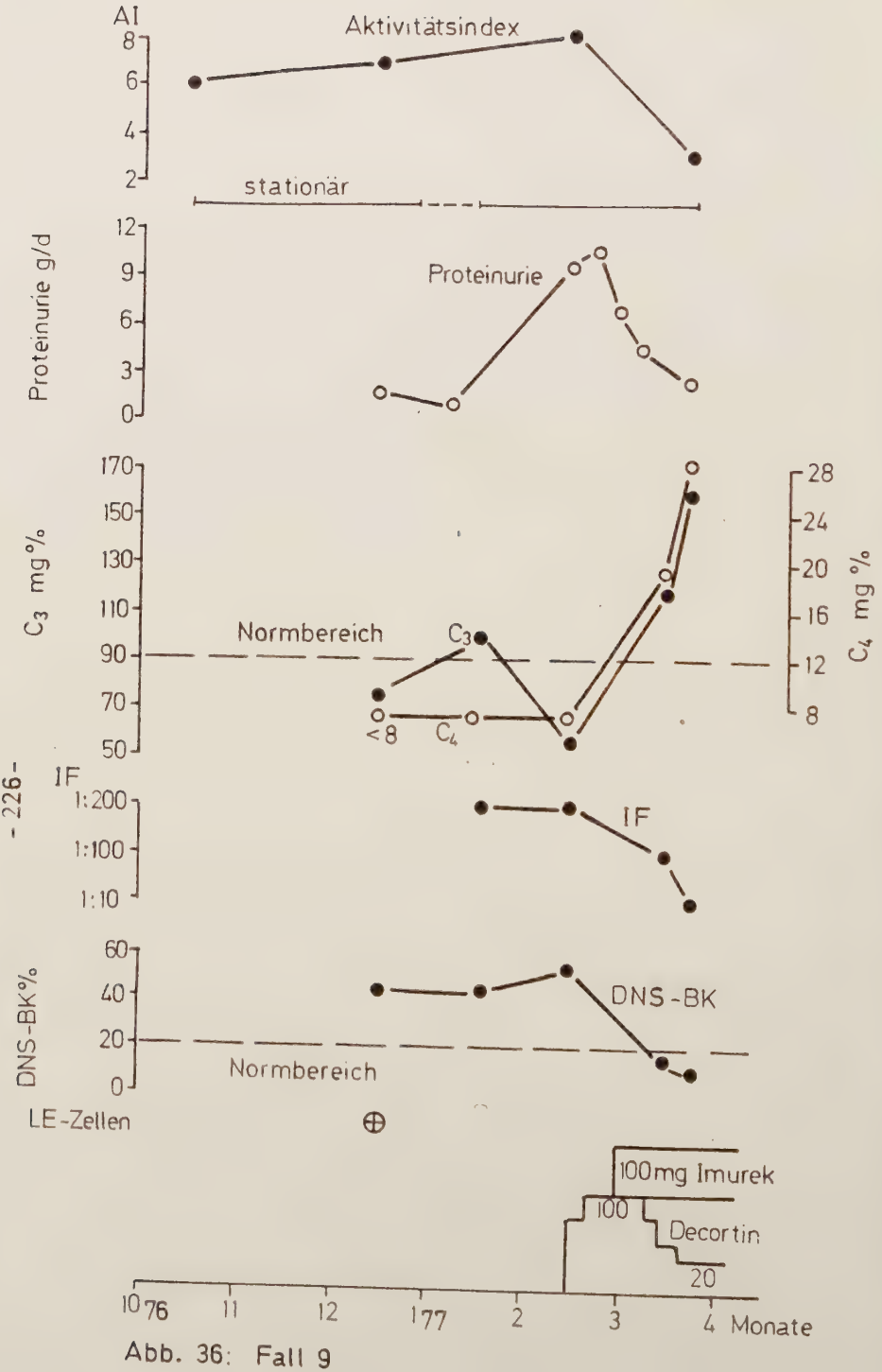

AI
Aktivitätsindex
8
6
4
2
stationär
Proteinurie g/d
12
9
6
3
0
Proteinurie
C_3 mg %
170
150
130
110
90
70
50
Normbereich
C_3
< 8
C_4
28
24
20
16
12
8
C_4 mg %
IF
1:200
1:100
1:10
IF
DNS-BK%
60
40
20
0
DNS-BK
Normbereich
LE-Zellen
⊕
100mg Imurek
100
Decortin
20
10 76 11 12 1 77 2 3 4 Monate

Abb. 36: Fall 9

Fall 10 28 J., weiblich

Seit 1960 hämolytische Anämie;
1972 Arthritis und Myalgie;
seit 1973 Hypertonie;
Dez. 1975 1. stationäre Aufnahme: **Nephrotisches** Syndrom mit Proteinurie um 3,5 g/d, Kreatinin 1,8 mg%, Ascites, Pleuraerguß bei Herzinsuffizienz, Fieber 38°C, Leukopenie 2200/mm^3, Hb 5,4 g%;
Jan. 76: vorübergehender Anstieg von Kreatinin 4,0 mg%, Thrombopenie 30.000/mm^3;
April 76 2. Aufnahme: Hypertone Krise; Kreatinin 2,5 mg%, Leukozyten und Thrombozyten normal, Hb 8 g%, Fieber 38,5°C;
Dez. 76 3. Aufnahme: Akute Linksherzinsuffizienz bei RR 220/130 mmHg; Kreatinin 4,5 mg%;
Exitus Dez. 77 unter nicht näher bekannten Umständen.

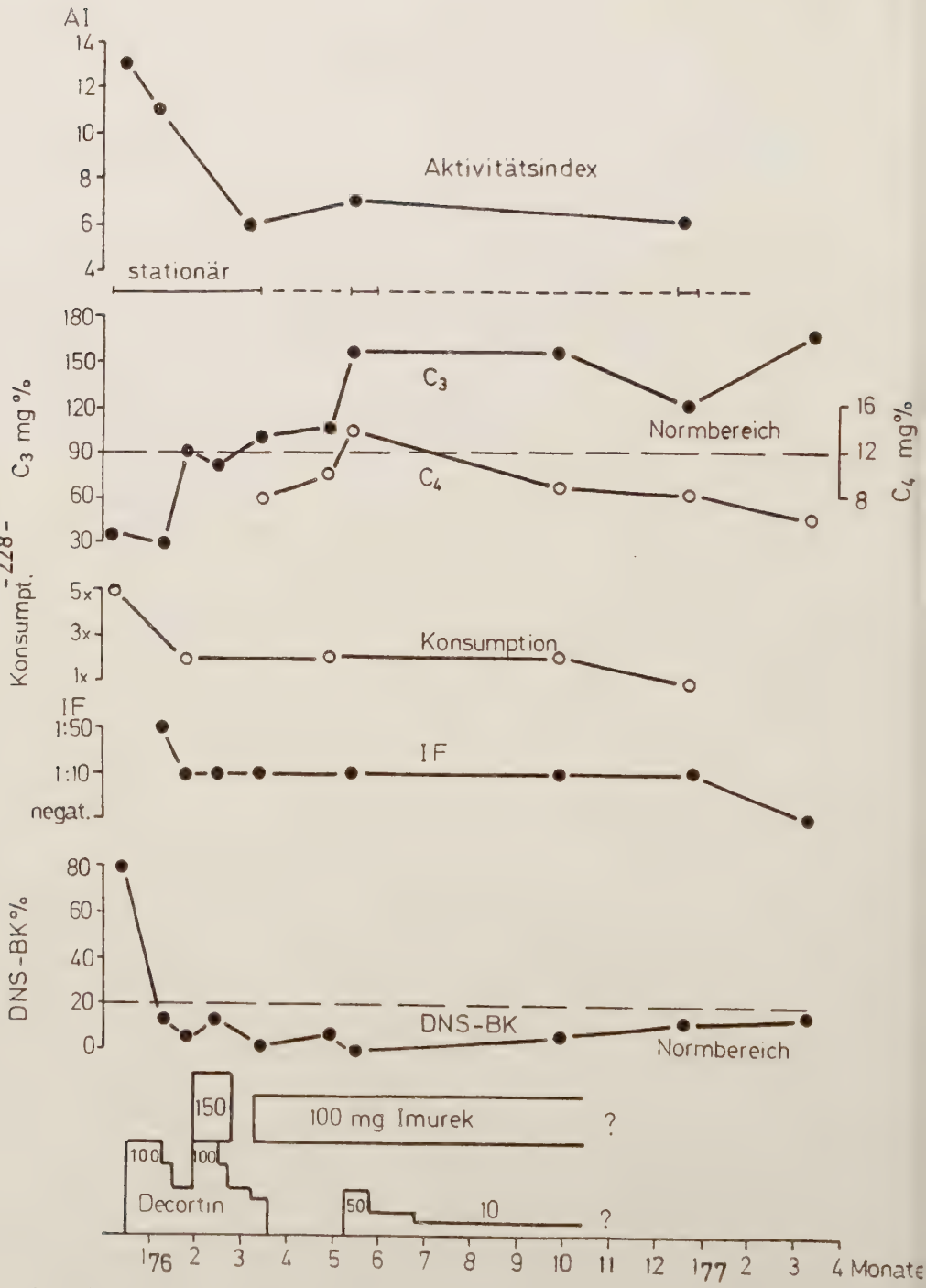


Abb.37: Fall 10 (verstorben Dez.77)

Fall 11 17 J., weiblich

Juni 76 stationäre Aufnahme: akuter Beginn mit Schmetterlingserythem, discoidem LE, Enanthem, Haarausfall, Myalgie, Proteinurie von 1,5 g/d, Mikrohämaturie, Fieber 39,5°C, Leukopenie 2200/mm^3, Thrombopenie 70'000/mm^3, Hb 7,5 g%;
Aug./Sept. 76: Proteinurie um 2 g/d, Blutbild o.b.;
Jan. 77: Zunahme der Proteinurie auf 3,4 g/d bei normaler Nierenfunktion, Arthralgie, Fieber 38°C, Leukopenie 3000/mm^3, Hb 8,5 g%.

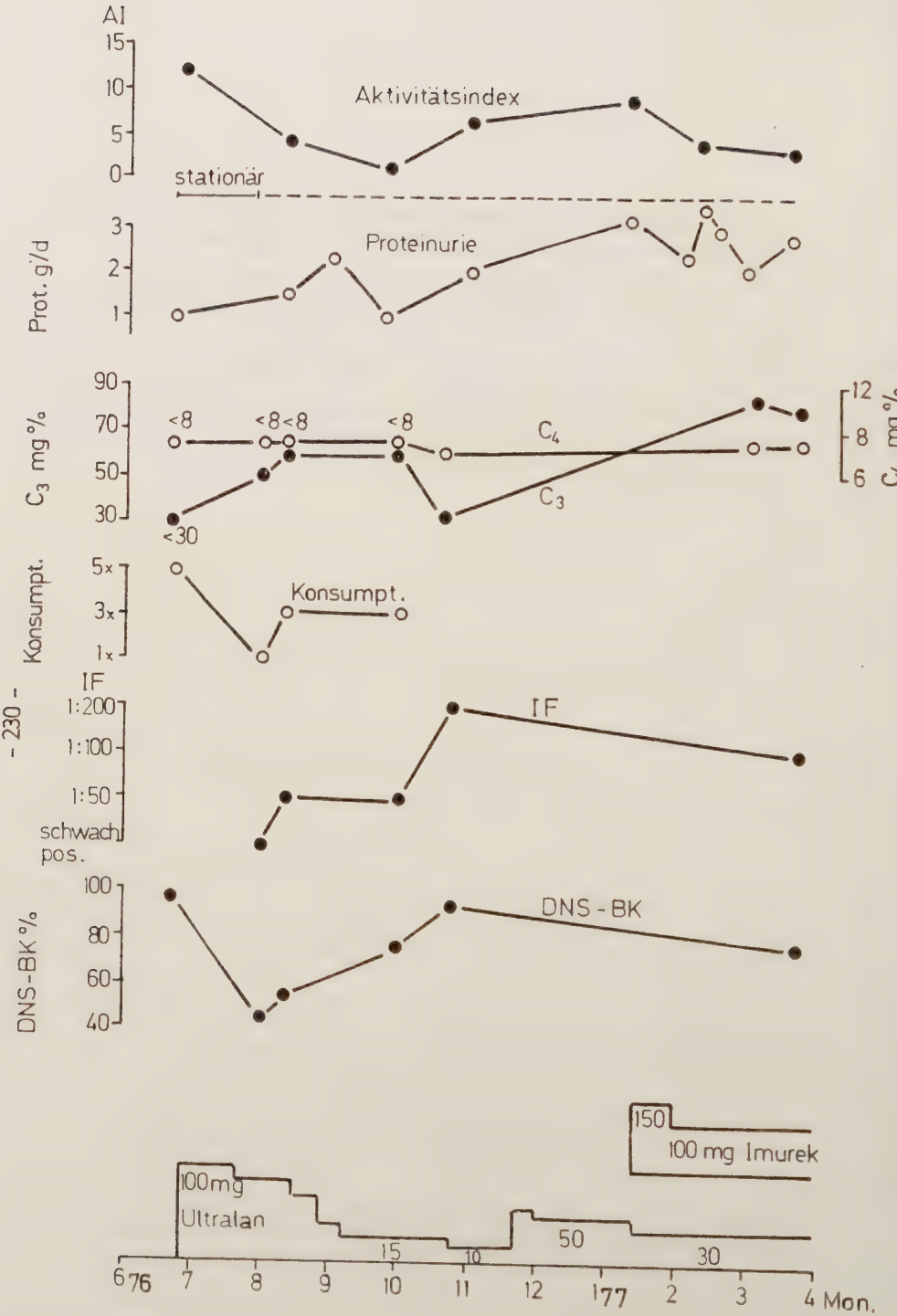


Abb. 38: Fall 11

Fall 12 22 J., weiblich

1961 1. Aufnahme: Schmetterlingserythem, nephrotisches Syndrom mit Proteinurie bis 8 g/d, Kreatinin 1,3 mg%, Hypertonie 170/110 mmHg, Myalgie (pathologisches EMG), Hb 10 g%; Beschwerdefreiheit bis 1968
Juni 1968 2. Aufnahme: Arthralgie, Proteinurie 4,5 g/d, Kreatinin 1,0 mg%, seither Hypertonie um 180/120 mmHg, Blutbild während des ganzen weiteren Verlaufs o.b.;
ab Feb. 1972 intermittierende Arthralgien;
Anfang 1974: Raynaud-Syndrom, Myalgie;
1972-75 kompensierte Retention mit Kreatinin 1,6 mg%;
1976-März 77 zunehmende Niereninsuffizienz bis Kreatinin 2,8 mg%.

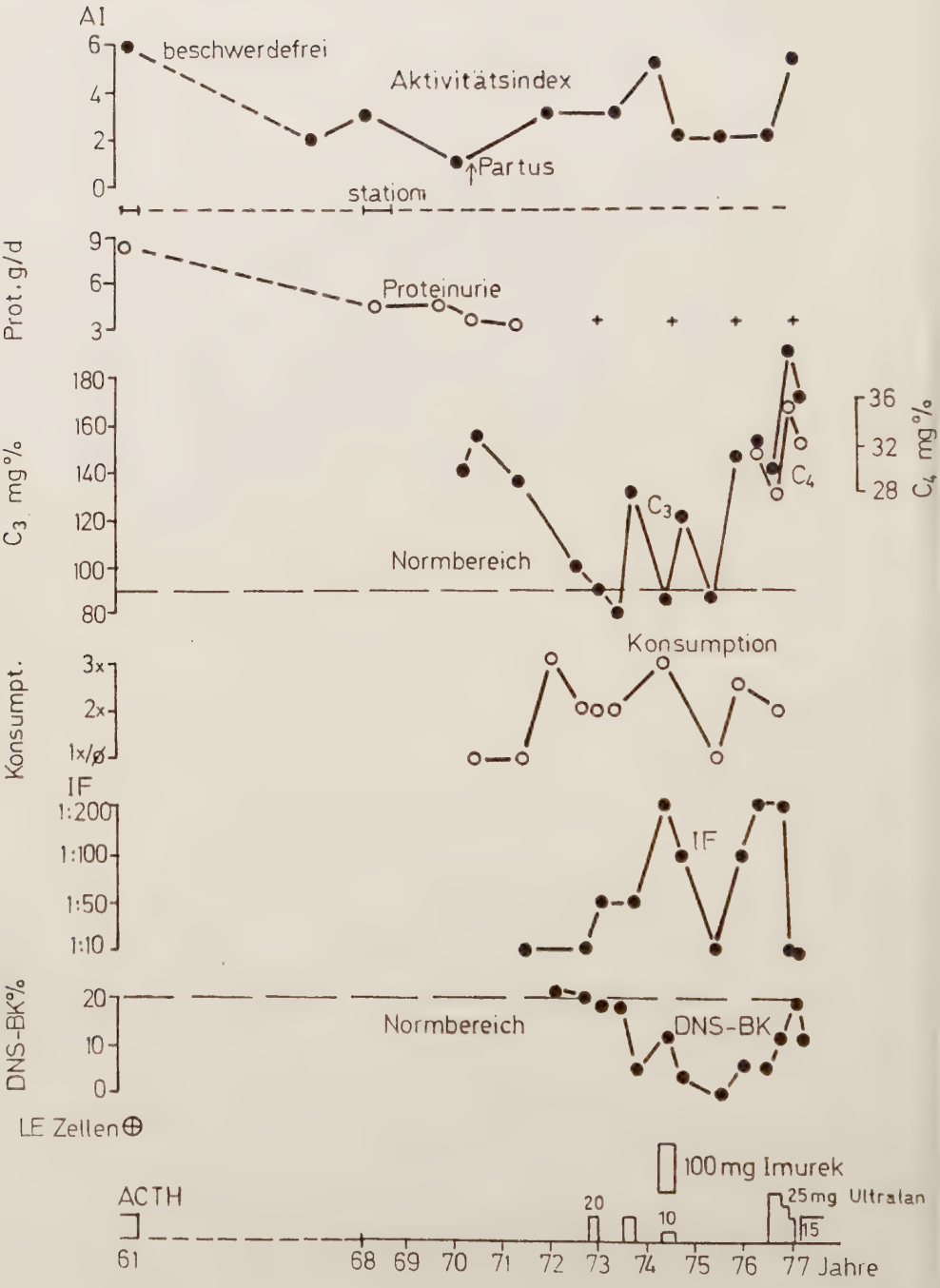


Abb. 39: Fall 12

Fall 13 37 J., weiblich

Seit 1973 Gangstörung;
1975 flüchtiges Exanthem;
seit 1975 Arthralgien;
Sept. 1976 stationäre Aufnahme: Nephrotisches Syndrom mit Proteinurie bis 8 g/d, Niereninsuffizienz mit Kreatinin 2,1 mg%, Hypertonie 170/110 mmHg, neurologische Symptomatik mit linksbetonter Paraspastik, Falialisparese links, Hemiataxie links, Dysdiadochokinese, dissoziierter Nystamus Gammaglobulinerhöhung im Liquor;
März 1977: Abnahme der Proteinurie 3 g/d, Kreatinin 1,5 mg%, Abschwächung der Spastik, neu aufgetretene Geschmacksstörung.

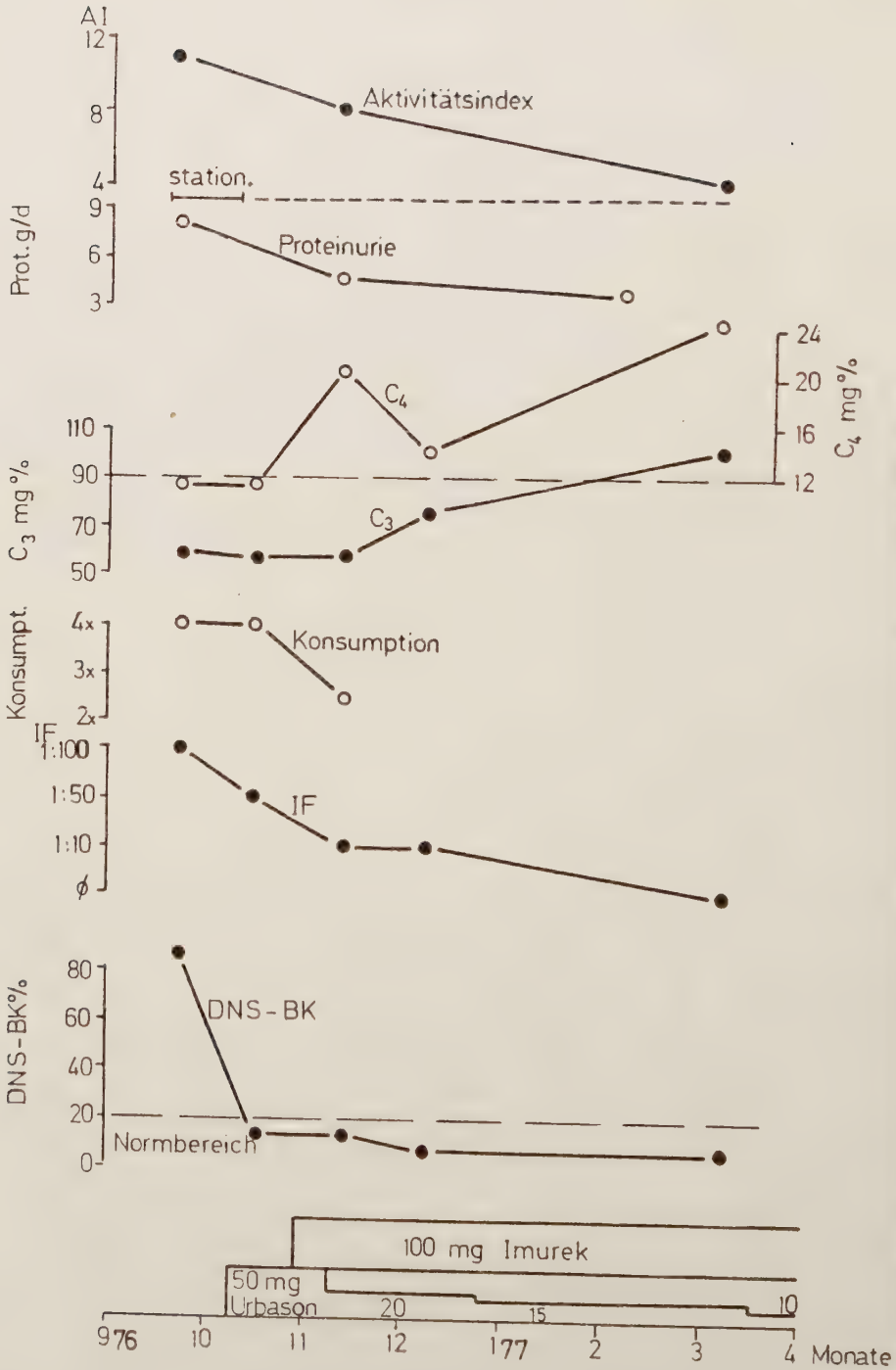


Abb: 40 : Fall 13

Fall 14 10 J., weiblich

Okt. 1962 1. Aufnahme: makulöses Exanthem, generalisierter Hydrops mit Pleuraerguß und Ascites bei Proteinurie 13 g/d, alpha$_2$-Globuline 38 rel.%, Cholesterin 600 mg%, Oligurie, RR 140/110 mmHg; noch keine Diagnosestellung;
Okt. 1964: Urinstatus o.b.
bis 1968 völlig beschwerdefrei, seither schubhafter Verlauf mit abgesehen von Arthritis und Restproteinurie weitgehender Remission;
Okt. 1969 2. Aufnahme: Schmetterlingserythem, Arthritis, Pleuritis, prätibiale Ödeme bei Proteinurie 2 g/d, normale Nierenfunktion (Kreatinin-Clearence 90 ml/min./1,73 m^2), RR 170/110, Hb 9 g%;
Dez. 1969: Rückgang der Proteinurie auf 0,6 g/d, RR-Normalisierung 115/85 mmHg, Hb 14,5 g%;
März 1970 3. Aufnahme: Arthritis, Pleuritis, Proteinurie 3,2 g/d, RR 130/90, Hb 13 g%;
Nov. 1971 4. Aufnahme: makulöses Exanthem, periphere Angiitis mit akralen Nekrosen, nephrotisches Syndrom bei Proteinurie 3,5 g/d, normale Kreatinin-Clearence 110 ml/min./1,73 m^2), RR 160/100 mmHg, Fieber bis 40°C, Hb 12,8 g%;
Juli 1972: Abnahme der Proteinurie auf 0,3 g/d;
März 1973 5. Aufnahme: makulöses Exanthem, Arthritis mit Rötung und Schwellung der Gelenke, Proteinurie 0,5 g/d, RR 180/140 mmHg, Fieber 39,2°C, Hb 13,2 g%;
Okt. 1974: prätibiale Ödeme bei Proteinurie 2,7 g/d, Kreatinin-Clearence 150 ml/min./1,73 m^2, RR 130/100mmHg, Hb 15 g%;
Feb. 1976 6. Aufnahme: Schmetterlingserythem, Arthritis, nephrotisches Syndrom mit Proteinurie 4g/d, Kreatinin-Clearence 120 ml/min./1,73 m^2, RR 170/110, Hb 12,8 g%.

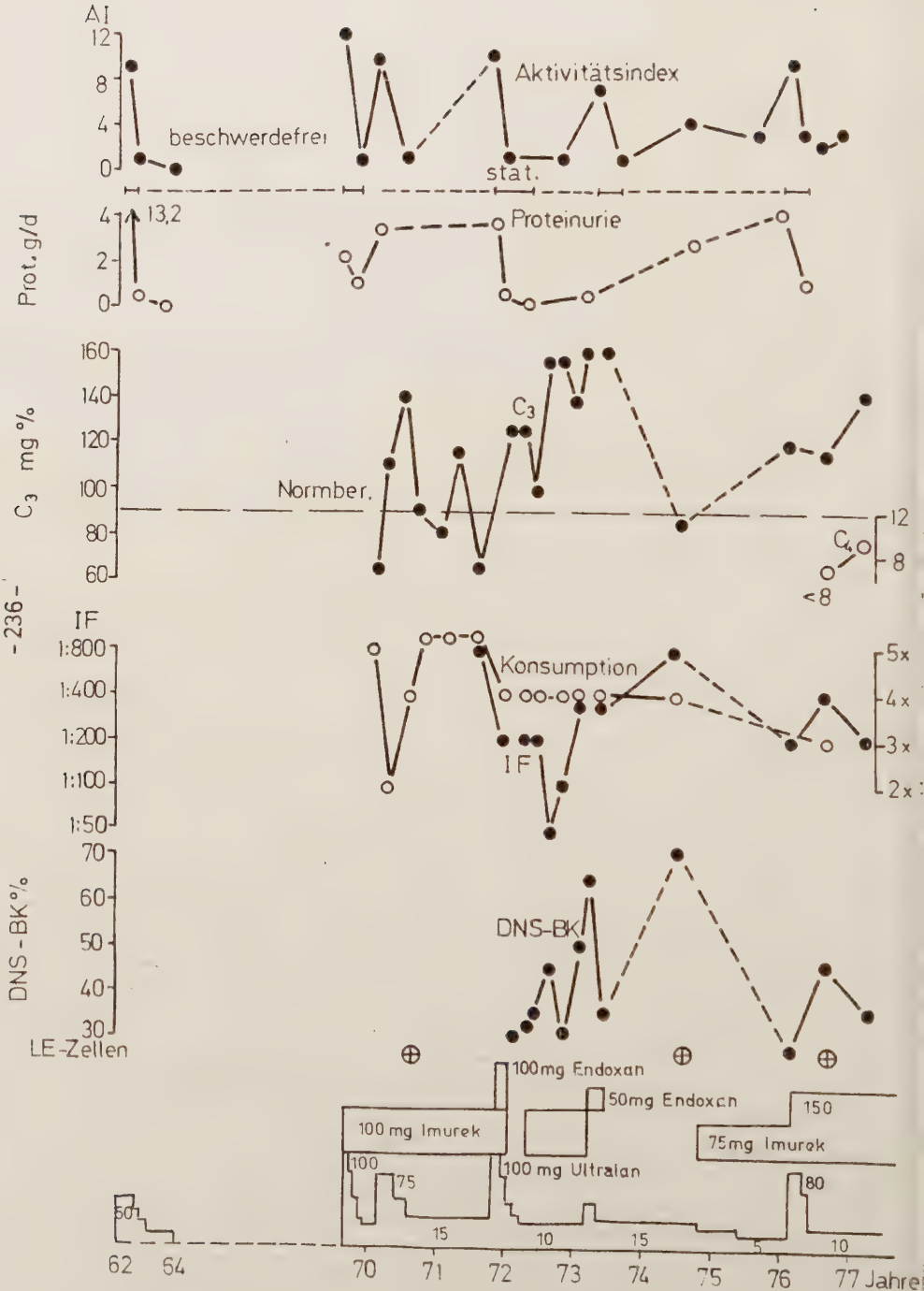


Abb. 41: Fall 14

Fall 15 15 J., weiblich

1967/68 3 Grand Mal-Anfälle, 1976 - Feb. 71 Hydantoin-therapie; März 71 1. Aufnahme: Chorea minor von 3 Mon. Dauer, Proteinurie 2 g/d, Kreatinin 0,9 mg%, persistierende selektive Hypogammaglobulinämie (Ig M- und IgA-Erniedrigung); Juni 72 2. Aufnahme: Schmetterlingserythem bei starker Photosensibilität, Pleuritis, nephrotisches Syndrom bei Proteinurie 4,5 g/d, gering eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin 1,6 mg%, RR 150/110 mm Hg, Leukopenie 2800/mm^3, Hb immer normal; seither bis Juni 76 inaktiv bei mäßiger Proteinurie, normaler Nierenfunktion und normalem Blutdruck.

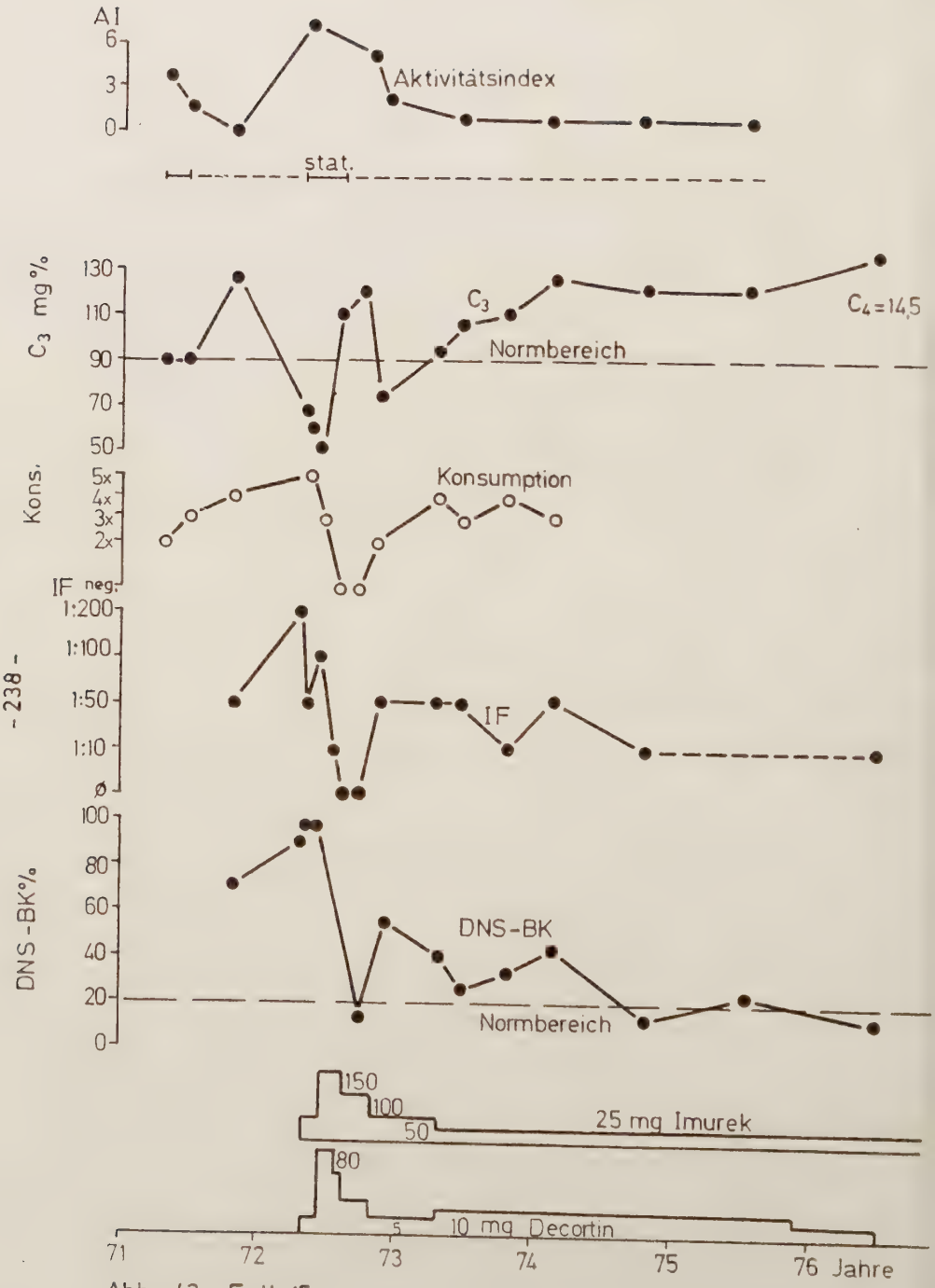


Abb. 42: Fall 15

Fall 16 26 J., weiblich

1965 erstmals Arthralgien, seit 1970 sich verstärkend;
1970 und Dez. 73 Pleuritis;
Jan. 74 stationäre Aufnahme: generalisierter Hydrops mit Pleura- und Perikarderguß, Ascites bei Proteinurie 8 g/d, normale Nierenfunktion, RR 160/100 mm Hg, Myalgie, Fieber 38,5°C, Thrombopenie 80.000/mm^3, Hb 9,2 g%; ab Jan. 75 Urinstatus o.b., RR normal, intermittierend Arthralgie und Myalgie, Hb 13 %.

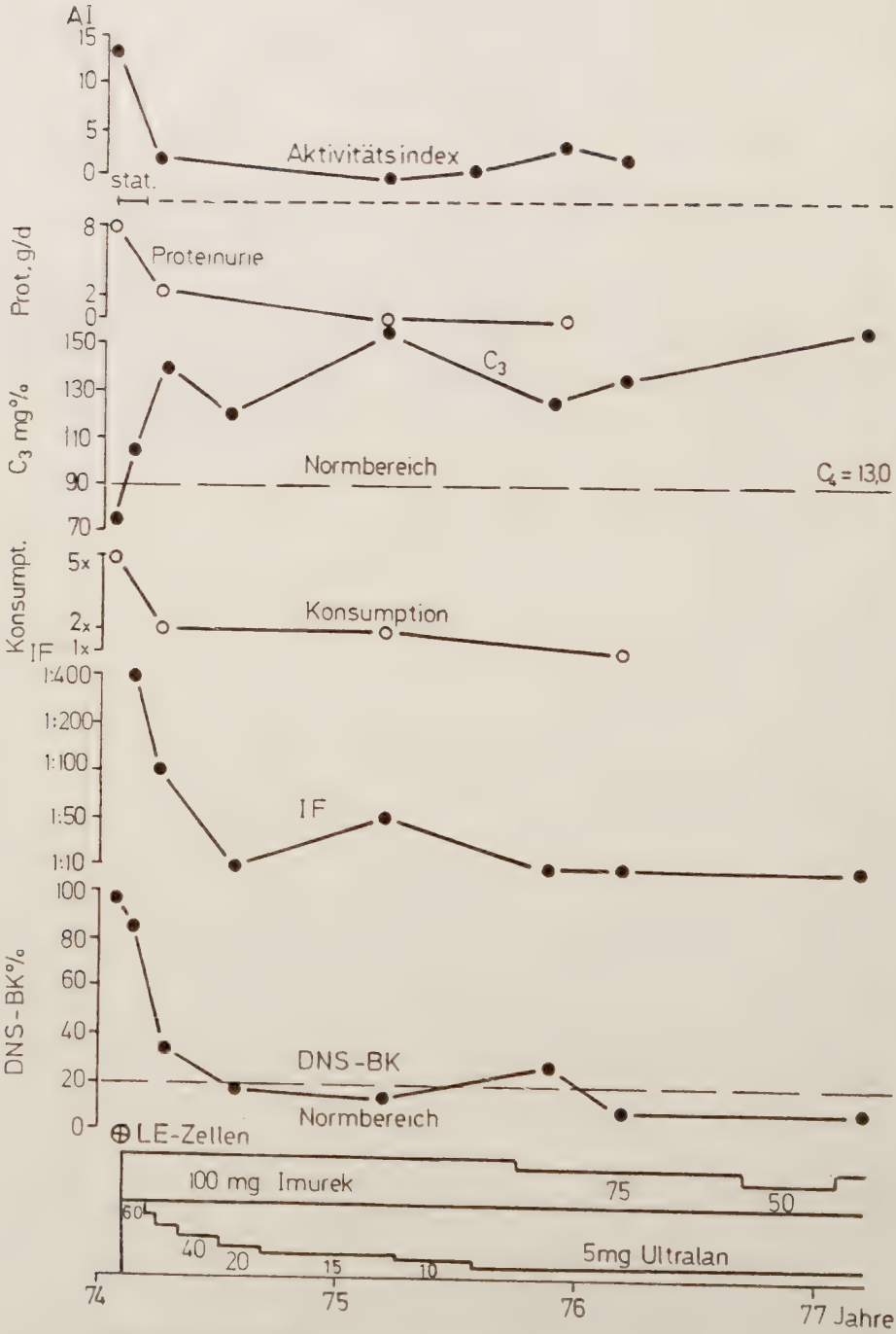


Abb. 43: Fall 16

Fall 17 41 J., weiblich

Seit 1960 hämolytische Anämie, 3 Jahre behandelt mit Steroiden; Aug. 1975 stationäre Aufnahme: Seit 1 Monat Trofosfamid (Ixoten$^{(R)}$) 50 mg/d, hochgradige Anämie 4 g%, Leukopenie 3200/mm^3, Thrombopenie 50.000/mm^3, Niereninsuffizienz mit Kreatinin 1,8 mg%; Dez. 1975: Arthralgie, prätibiale Ödeme bei Proteinurie 2,8 g/d, RR 200/110 mm Hg, Fieber 38,2°C, bei Weitergabe von Ixoten Hb 12,2 g%, Leukozyten 5800/mm^3, Thrombopenie 80.000/mm^3;
Feb. bis Nov. 76: Proteinurie um 1,3 g/d, kompensierte Retention mit Kreatinin 1,8 mg%, Blutdruck grenzwertig, Hb und Leukozyten im Normbereich, geringe Thrombopenie 90.000/mm^3; Aug. 76: Arthralgie und Ulcus cruris.

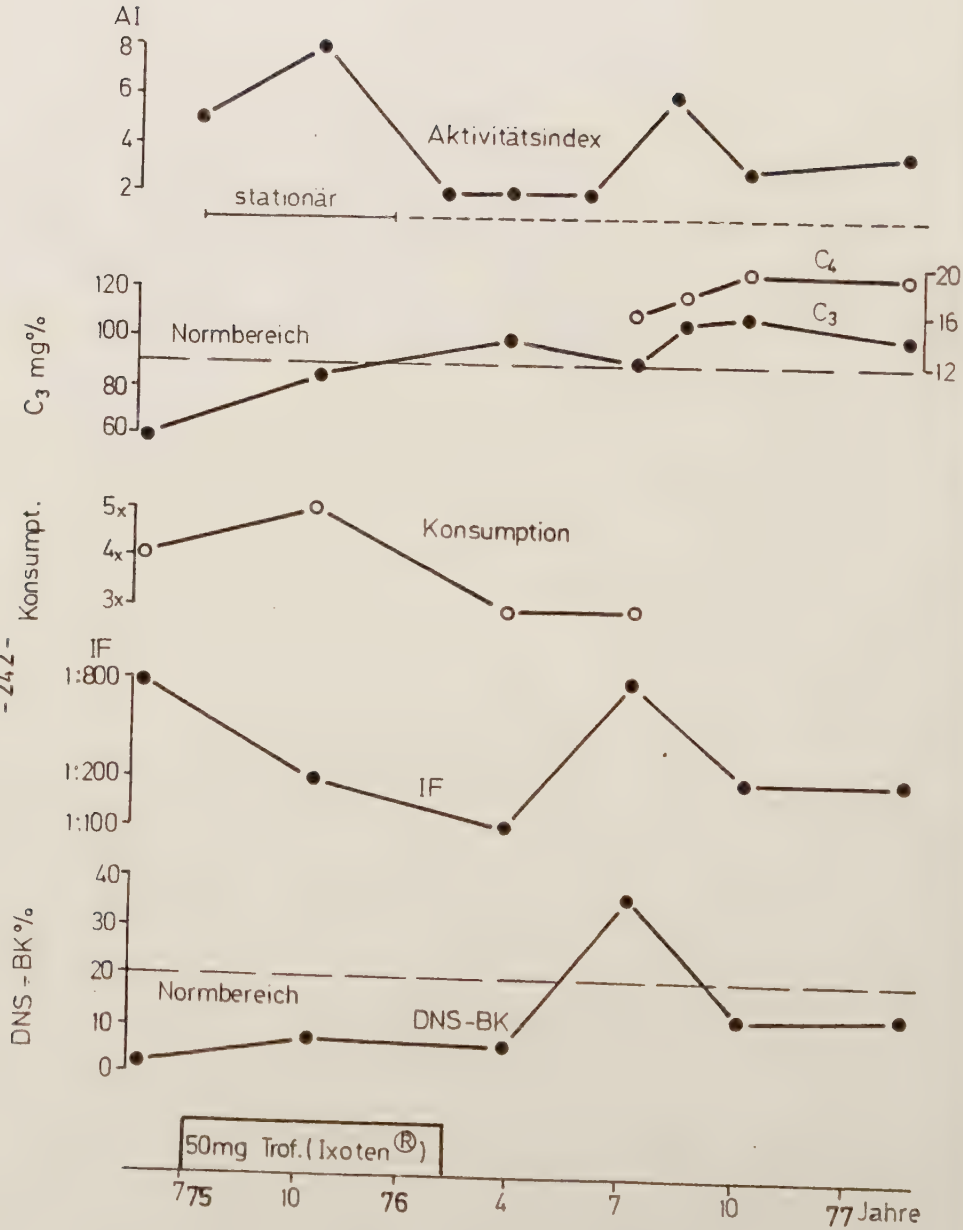


Abb. 44: Fall 17

Fall 18 46 J., weiblich

Seit 1967 intermittierende Arthralgien;
Juni 1972 1. stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem, histologisch gesicherter discoider LE, Pleuritis exsudativa, Herzinsuffizienz, AV-Block, Proteinurie, Erythrozyturie, Fieber 38°C, Gammaglobuline 38 rel.%, BSG 140/180 mm Hg/h, Blutbild o.b.; 1973 beschwerdefrei.
Feb. 74 2. Aufnahme: 4 Wochen nach selbständigem Absetzen von Steroiden und Imurek Schmetterlingserythem, nephrotisches Syndrom mit Proteinurie bis 9 g/d, Niereninsuffizienz mit Kreatinin 2,1 mg%, Hypertonie 200/100 Hg, Pleuraerguß, Ascites, Fieber 38°C, Anämie Hb 8,5 g%;
April 74: Proteinurie 5 g/d, Besserung der Nierenfunktion Kreatinin 1,4 mg%, Rückbildung von Pleuraerguß und Ascites, Hb 11 g%.

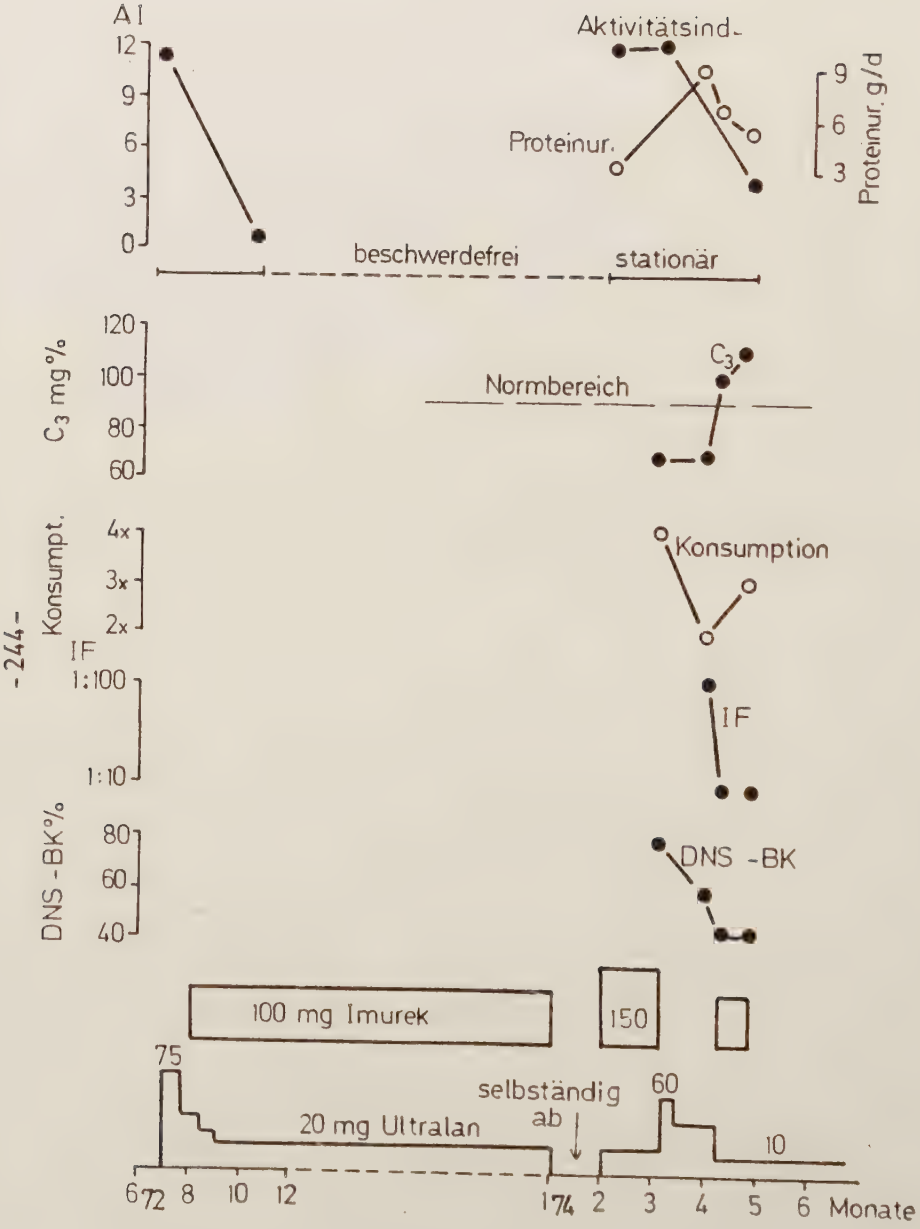


Abb. 45: Fall 18

Fall 19 38 J., weiblich

Seit 67 LE discoides integumentalis mit zunehmender Dissemination;
Juni 73 1. stationäre Aufnahme: bis Aug. 73 von 6 auf 15 g/d zunehmende Proteinurie mit generalisierten Ödemen, Niereninsuffizienz mit Kreatinin 1,9 mg%, RR 190/100 mm Hg, Pleuraerguß bei Herzinsuffizienz mit Lungenödem, periphere Durchblutungsstörung mit Claudicatio, abdominelle Schmerzen, Fieber 39,5°C, Leukopenie 2200/mm^3, hochgradige Anämie Hb 4,3 g%;
Jan. 74 bis Juni 76: geringe Proteinurie um 0,5 g/d, normale Nierenfunktion, intermittierend Arthralgien, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Stenocardie, Hb um 13 g%;
Jan. 76: 2. Aufnahme wegen Verdacht auf Myokardinfarkt, jedoch keine infarkttypischen EKG- und Enzymveränderungen; keine Aktivitätszeichen.

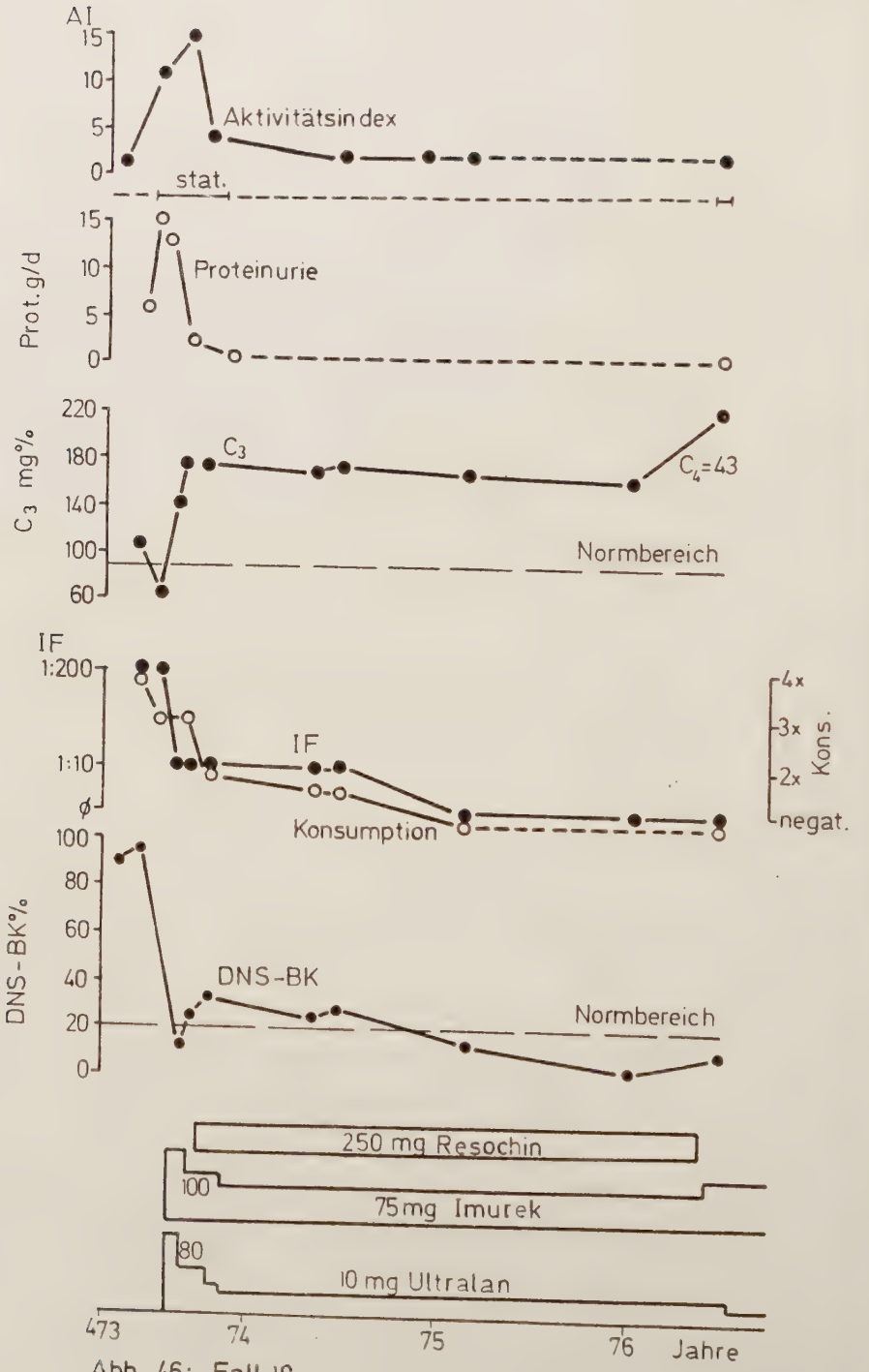


Abb. 46: Fall 19

Fall 20 48 J., weiblich

Seit 1963 angeblich rezidivierende Pyelonephritis (Sept. 71 i.v. Pyelogramm o.b.), ständig Müdigkeit; Sept. 71 Übernahme nach Transfusionszwischenfall im Zuge einer gynäkologischen Operation: Nephrotisches Syndrom bei Proteinurie 3,3 g/d, Leukozyturie, Zylindrurie, normale Nierenfunktion (Kreatinin-Clearence 130 ml/min./1,73 m^2), normaler Blutdruck, Myalgie, Leukopenie 2600/mm^3; Juli - März 72 rezidivierende Thrombophlebitis mit Ulcus cruris, Jan. 72 Zunahme der Proteinurie bis 5 g/d, diskrete neurologische Symptomatik: Hyperreflexie, positiver Babinski, Kopfschmerz, Drehschwindel, pathologisches Hirnzintigramm; bis Juli 72 Abnahme der Proteinurie auf 1,5 g/d, weiterhin Leukopenie um 3000/mm^3, Hb und Thrombozyten o.b.

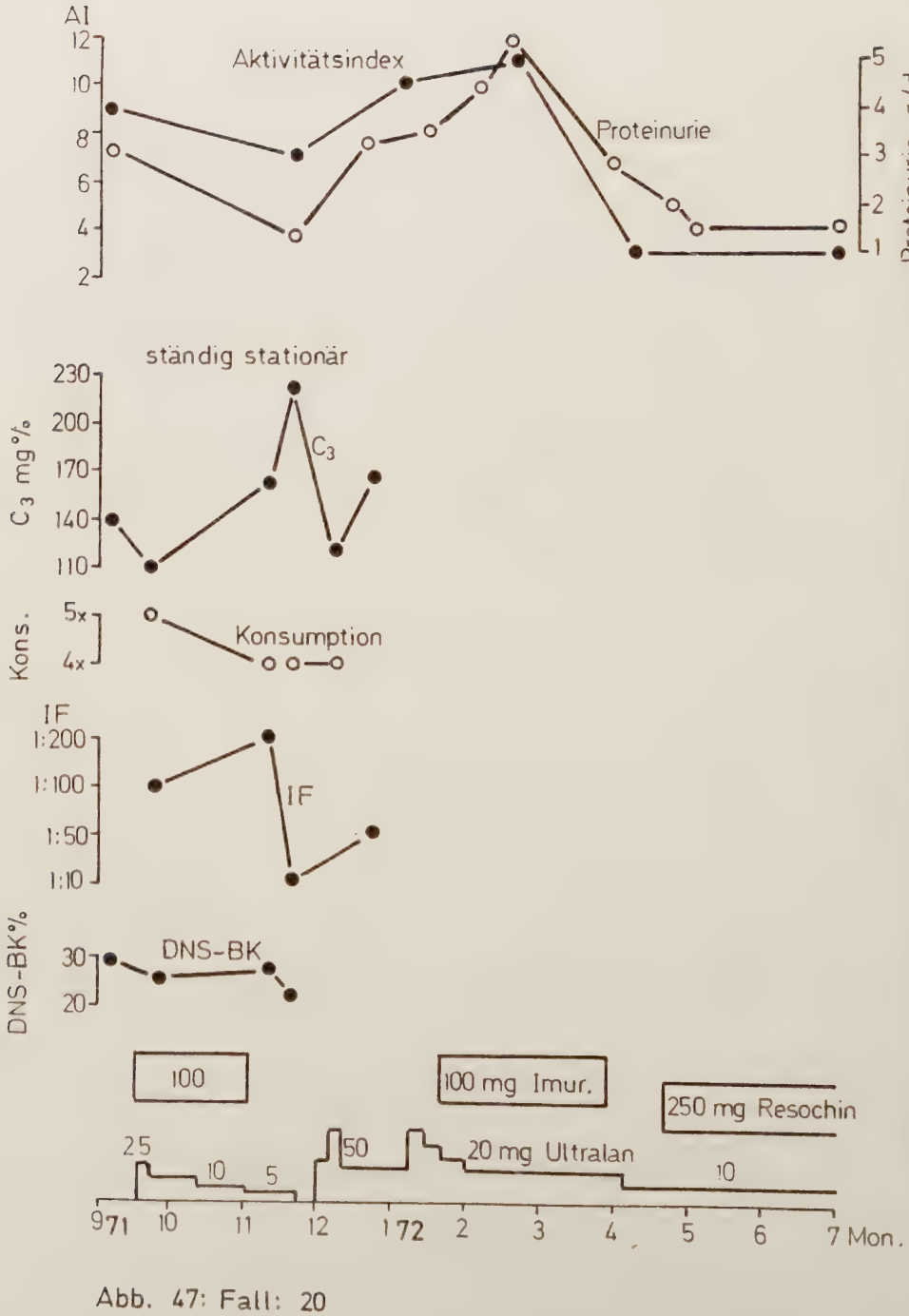


Abb. 47: Fall: 20

Fall 21 30 J., weiblich

1969 Gravidität : EPH-Syndrom;
Sept. 73 1. Aufnahme: akuter Beginn 3 Wochen post partum mit Schmetterlingserythem, Enanthem, Arthritis, nephrotischem Syndrom mit Proteinurie 13,5 g/d, stark eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin 6,1 mg%, Hypertonie 180/110 mm Hg; Okt. 73: 3 tägiges Psychosyndrom mit deliranten Zustandsbild, Hb 8,5 g%; Jan. 74 bis Jan. 77: persistierende Proteinurie bei normaler Nierenfunktion und normalem Blutdruck, intermittierend Arthralgien, Hb und Thrombozyten im Normbereich, Leukozytose um 15000/mm^3 (keine Steroidtherapie!); Febr. 72 2. Aufnahme: 3 Monate nach Interruptio makulöses Exanthem, nephrotisches Syndrom mit Proteinurie 10 g/d, Kreatinin 1,2 mg%, RR 160/100 mm Hg, Hb 13 g%.

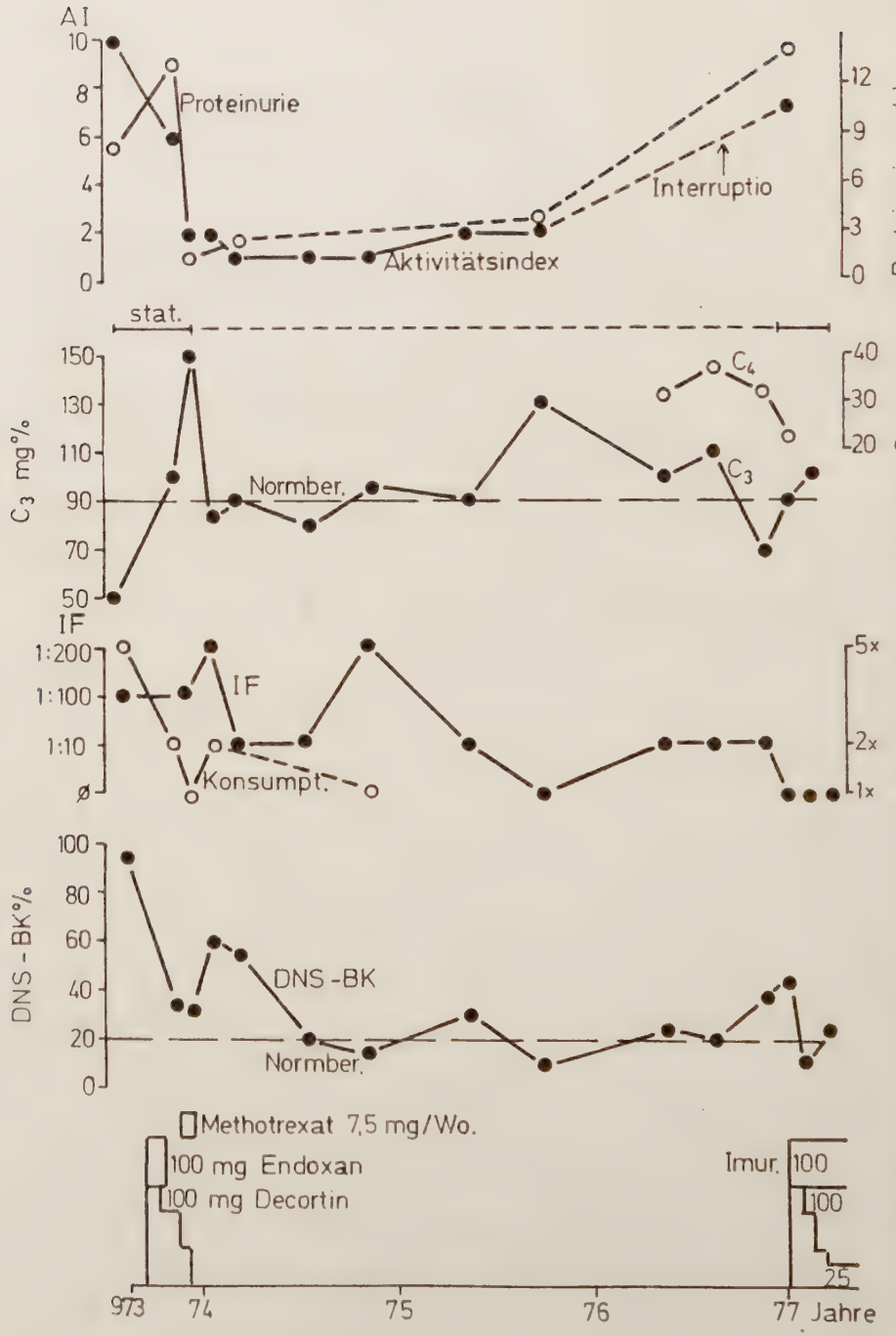


Abb. 48: Fall 21

Fall 22 27 J., weiblich

Seit 1955 Arthralgie und Myalgie;
1959 Perikarditis;
1960 - 65 intermittierende Fieberschübe;
Juli 65 1.stationäre Aufnahme: discoider LE, nephrotisches Syndrom mit Proteinurie 3 g/d, normale Nierenfunktion und Blutdruck, Blutbild o.b.
Aug. 66: geringe Proteinurie, diskrete neurologische Symptomatik mit sensibler Polyneuropathie, positivem Babinski;
Juni 67 2. Aufnahme: Schmetterlingserythem, Arthritis, geringe Proteinurie, Blutbild o.b.
68 - April 72 beschwerdefrei
Mai 72 3. Aufnahme: 10 Tage nach Pockenwiederimpfung (69 Pockenimpfung komplikationslos) M.S.-ähnliches Bild mit spastischer Hemi-, zeitweilig Paraparese, Hemihypästhesie, Hemihypalgesie, Astereognose beidseits, Gangataxie, Intentionstremor, Bradydiadochokinese, Harninkontinenz, Erschwerung der Defäkation, Periphlebitis retinae, Gammaglobuline im Liquor erhöht, wobei die Symptomatik während des weiteren Verlaufs weitgehend **unverändert** bleibt;Alopecie, geringe Proteinurie, Leukopenie 3800/mm^3;
Feb. 73 4. Aufnahme: Zustand im wesentlichen gleich
Mai 75 5. Aufnahme: Schmetterlingserythem, verstärkte Arthritis, Myalgie (pathologisches EMG), Proteinurie 1,8 g/d; in der Folgezeit Persistenz der generalisierten Muskelschmerzen;
April 76 6. Aufnahme: Schmetterlingserythem, nephrotisches Syndrom mit Proteinurie 3-5 g/d, Kreatinin-Clearence 75 ml/min./1,73 m^2, RR normal, Hb 11,5 g%;
Juli/Aug. 76: 5malige Plasmapherese;
Sep. 76 7. Aufnahme: Proteinurie 5-10 g/d, Kreatinin-Clearence 55 ml/min./1,73 m^2, Lungenfibrose unter Chlorambucil (Leukeran(R));
Dez. 76: Herpes Zoster, Proteinurie 2,5 g/d, Hb 8,5 g%;
März 77 8. Aufnahme: Proteinurie 3,5-5 g/d, Niereninsuffizienz mit Kreatinin 2,0 mg%, akute Blutdrucksteigerung

180/120 mm Hg, Leukopenie 1800/mm^3, Hb 7 g%;
Juli 77 9. Aufnahme: Proteinurie 4,5 g/d, Kreatinin 3,6 mg%,
zunehmende Herzinsuffizienz, Pleuritis, Perikarditis,
Fieber 39°C, Hb 6 g%; 2malige Plasmapherese;
11.8.77 präterminaler zerebraler Krampfanfall.

Tabelle 45: Fall 22: DNS-BK, ANA, C_3 und C_4 vor und nach Plasmapherese.

		15.7.76	23.7.	29.7.	5.8.	10.8.	12.7.77	19.7.
DNS-BK%	vor	91	92	94	92	97	74	86
	nach	81	85	89	89	89	50	68
IF	vor	1:800	1:400	1:800	1:800	1:1600	1:400	1:400
	nach	1:800	1:200	1:200	1:400	1:400	1:400	1:200
C_3 mg%	vor	40	38	38	38	40	48	42
	nach	45	48	35	55	55	44	45
C_4 mg%	vor	< 8	< 8	< 8	< 8	< 8	12,5	9,0
	nach	< 8	< 8	8,0	8,0	8,0	11,0	11,0

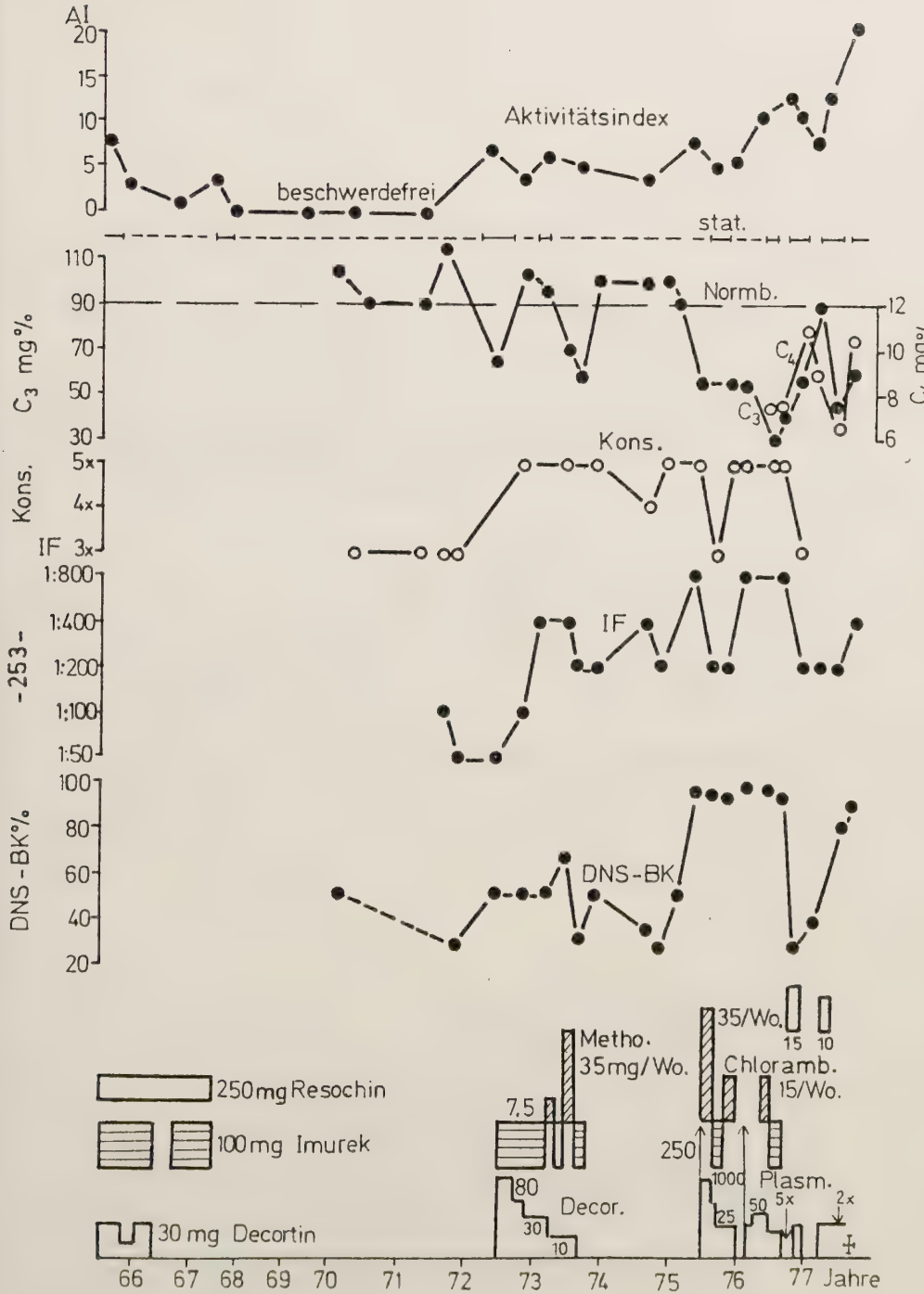


Abb. 49 : Fall 22

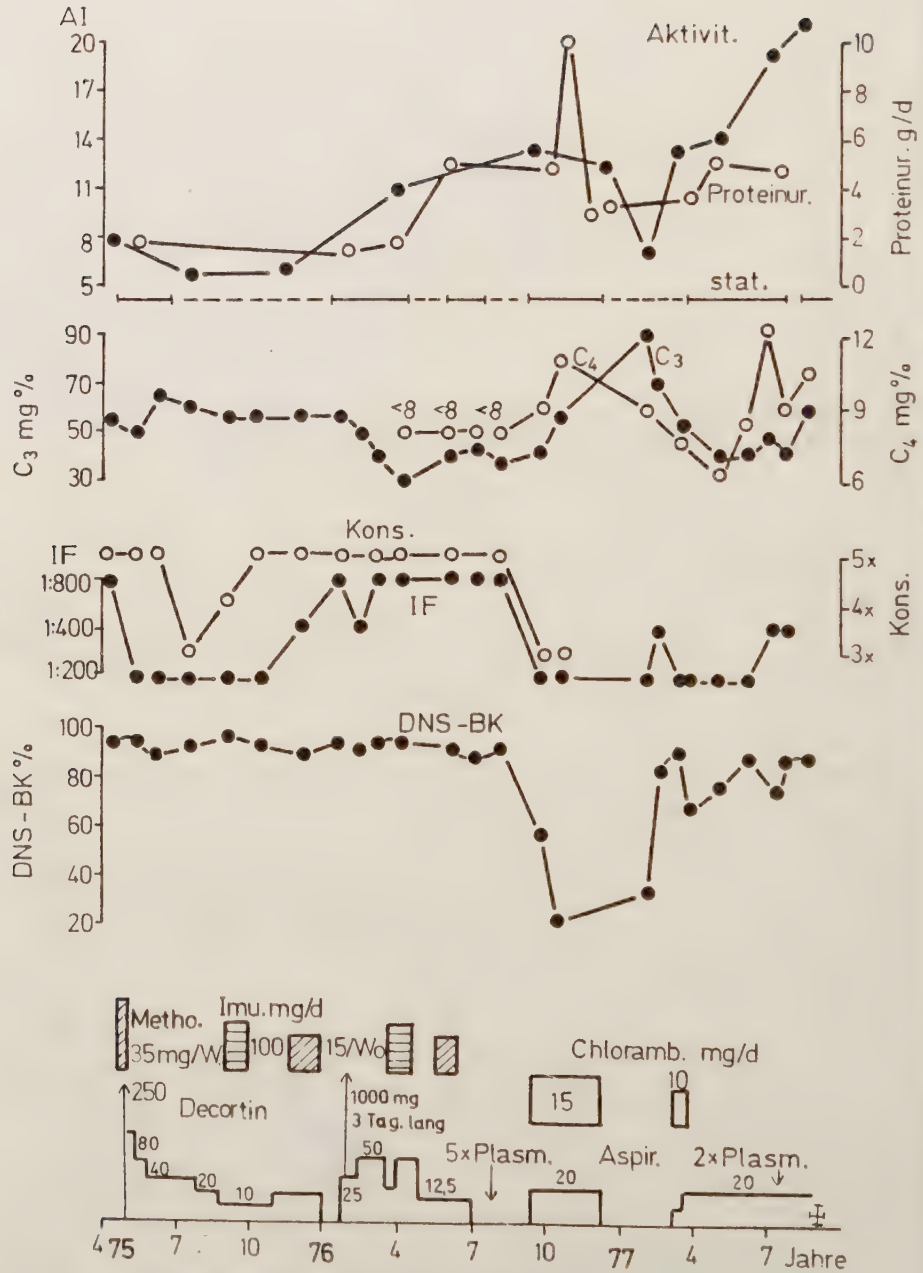


Abb. 50: Fall 22 (Ausschnitt April 75 - Aug. 77)

Fall 23 34 J., weiblich

Seit 1952 rezidivierende Arthralgien;
1960 während Gravidität generalisiertes makulöses Exanthem, als Vasculitis allergica diagnostiziert;
Juli 1962 1. stationäre Aufnahme: Proteinurie, Leuko- und Erythrozyturie, gering eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin 1,5 mg%, Skleritis, Leukopenie 1800/mm^3, Hb 13 g%, Gammaglobuline 38 rel.%; im weiteren bis 1973 Normalisierung der Nierenfunktion;
Sept. 64 2. Aufnahme: Gravidität mit Zunahme der Proteinurie;
Nov. 68 3. Aufnahme: schwere Myokarditis mit Herzinsuffizienz (RR 65/30 mm Hg) und hämodynamisch bedingter Niereninsuffizienz (Kreatinin 4 mg%), intraatriale Leitungsstörung mit gehäuften Adam-Stokes Anfällen in der Folgezeit;
1972 2malige stationäre Kontrolle; geringe Aktivität mit Arthralgien, Proteinurie 0,8 g/d, Kreatinin 1,0 mg%, Blutbild o.b.;
März 73 6. Aufnahme: terminale Oligurie, Blutdrucksteigerung 210/120 mm Hg, Pleura- und Perikarderguß, Ascites, Hb 6,8 g%.

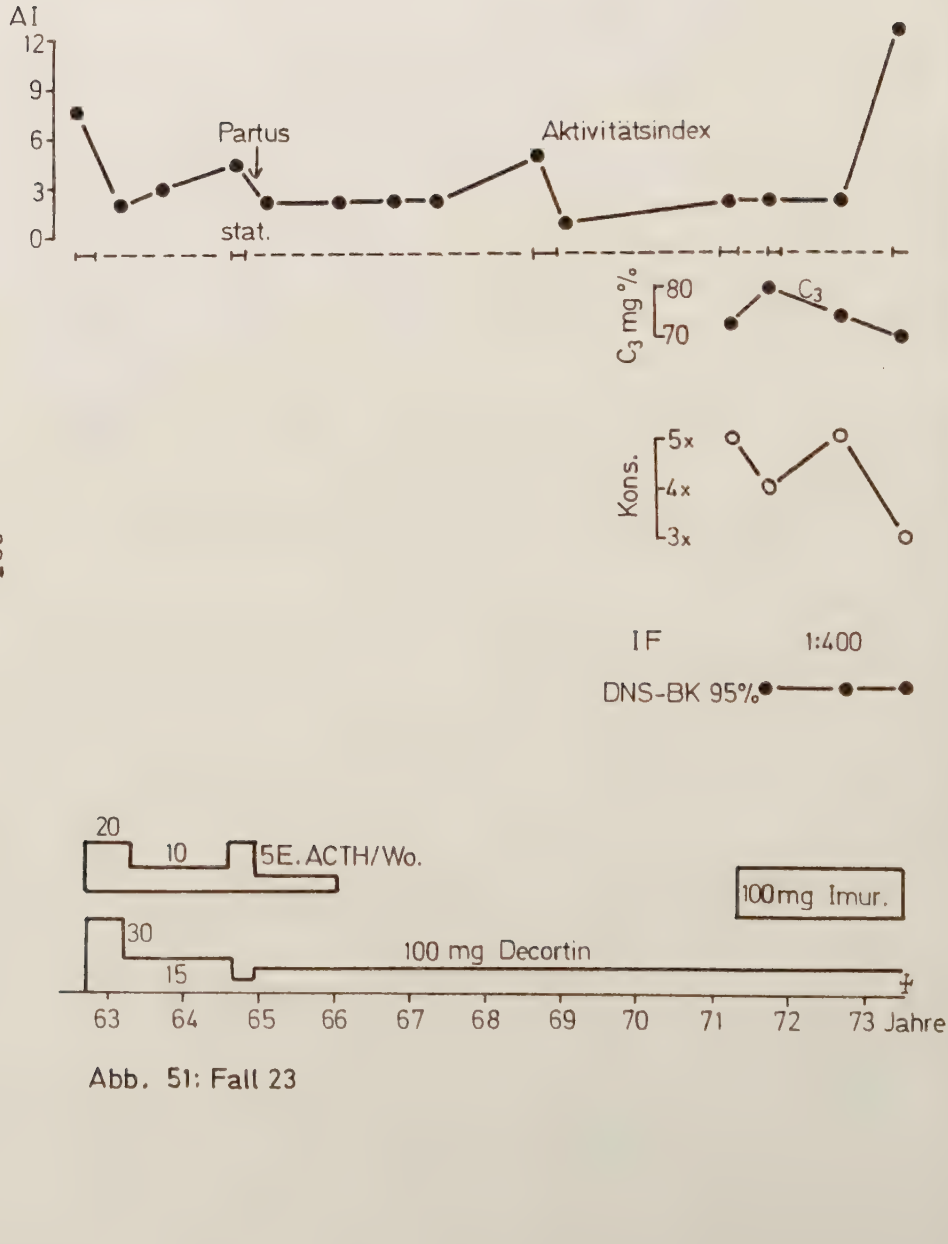


Abb. 51: Fall 23

Fall 24 35 J., weiblich

Seit 1966 Arthralgien;
Sehr milder Verlauf (nur ambulant) mit intermittierenden arthritischen Beschwerden, Photosensibilität, Haarausfall, subcutanen Knoten an den Streckseiten der Gelenke;
Hypergammaglobulinämie 25 rel.%, persistierende Senkungsbeschleunigung um 40/80 mm Hg/h, Blutbild o.b., Nierenstatus o.b.

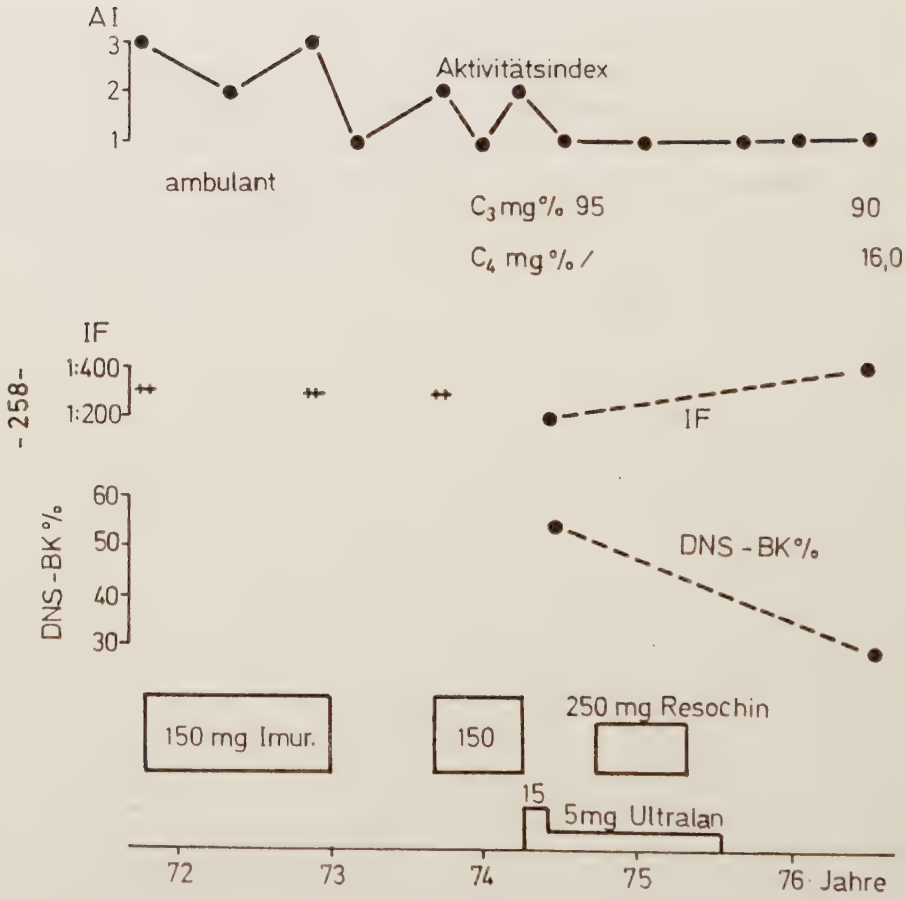


Abb. 52: Fall 24

Fall 25 23 J., weiblich

Seit 1960 Coombs-positive hämolytische Anämie,
1960-65 Steroide, 1962/63 zusätzlich 6-Mercaptopurin (Purinethol(R)), 1965 Splenektomie mit Besserung der Anämie;
1960 und April 69 Pleuritis sicca;
seit 1965 Konzentrationsstörungen, Merkschwäche und Reizbarkeit; 3 Aborte (1966/67/68)
1967-69/71/73 gehäufte Grand Mal-Anfälle: (pathologisches EEG: Nov. 67, Nov. 69, Sept. 73, Jan. 74)
Nov. 67 - Okt. 69 Primidon (Myelepsin(R)),
Nov. 69 - Mai 71 Phenobarbital (Luminal(R)),
Juni 71 - April 74 Hydantoin (Zentropil(R));
seit 1967 makulo-papulöse Effloreszenzen im Gesicht, intermittierende Arthralgien, Raynaud-Syndrom;
Nov. 69 stationäre Aufnahme und Diagnosestellung: Proteinurie 0,5-1,5 g/d, Sediment o.b., Kreatinin 1,0 mg%, Hypertonie um 160/110 mm Hg, Fieber bis 40,5°C, Anämie Hb 8,6%, Gammaglobuline 33 rel.%, Sturzsenkung 135/138 mm Hg/h; im weiteren Verlauf Persistenz der Hauterscheinungen, der arthritischen Beschwerden und des Raynaud-Syndroms, Blutbildnormalisierung; ab 1973 wahrscheinlich hochdruckbedingte Niereninsuffizienz, seither kompensierte Retention mit Kreatinin um 1,6 mg%, geringe Proteinurie bei unauffälligem Sedimentbevund; Aug. 1973 stationäre Hochdruckeinstellung mit Catapresan.

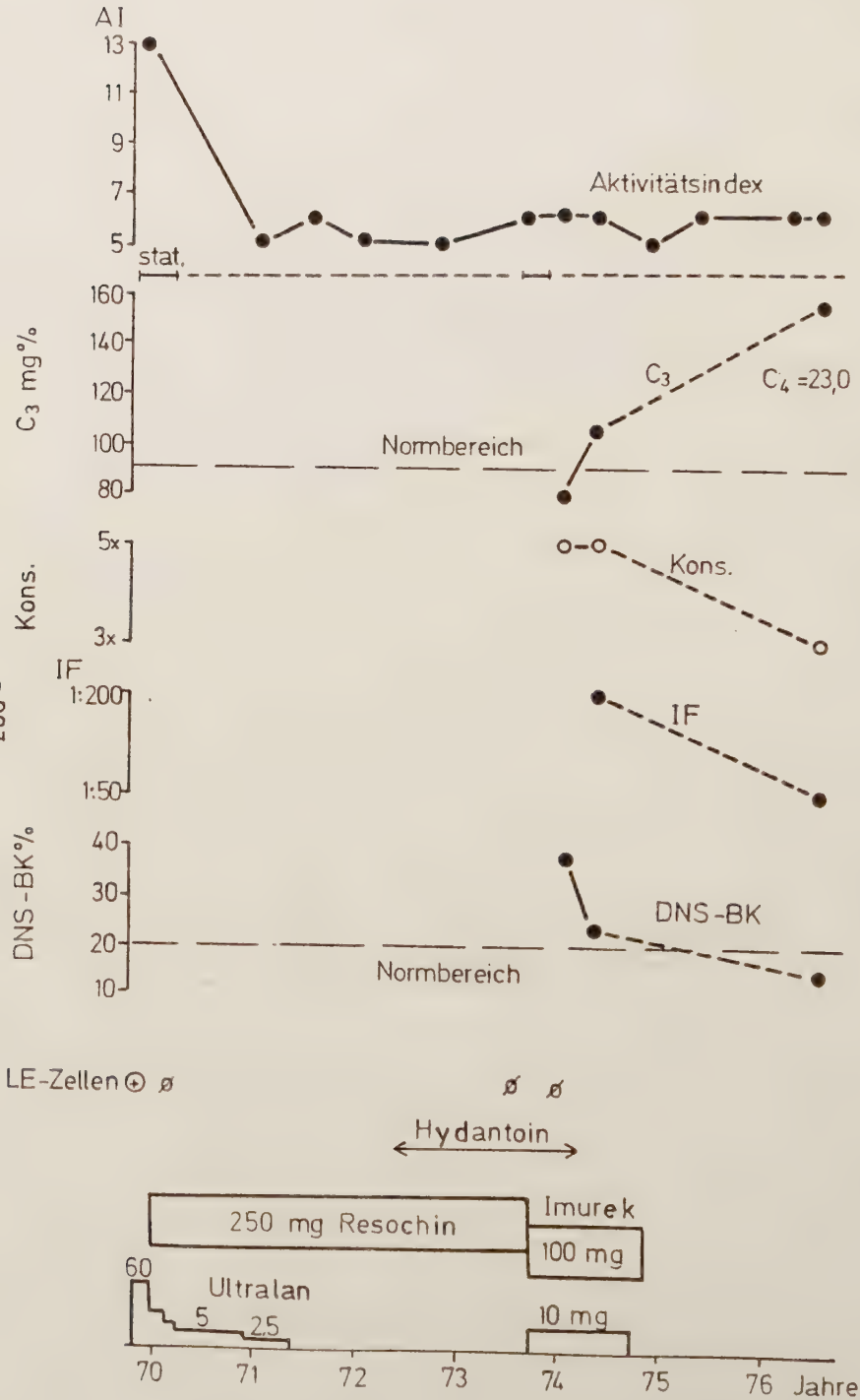


Abb. 53: Fall 25

Fall 26 18 J., weiblich

Diskussion über Induktion durch Ovulationshemmer (Nov.73 - Dez. 74); seit Feb. 1974 Arthralgien; Dez. 74 stationäre Aufnahme: Raynaud-Syndrom, diskreter Nierenbefund mit Erythrozyturie, keine Proteinurie, Fieber 39,2°C, Leukopenie 3500/mm^3, Hb 10,5 g%; Jan.75 : nach Absetzen des Kontrazeptivums unter Resochin Intensitätsabnahme der Arthralgien, Normalisierung des Blutbilds; bei Einbestellung nach 2 Jahren war zu erfahren, daß die Patientin wegen einer nicht näher bekannten Nierenerkrankung in einer auswärtigen Klinik behandelt wurde.

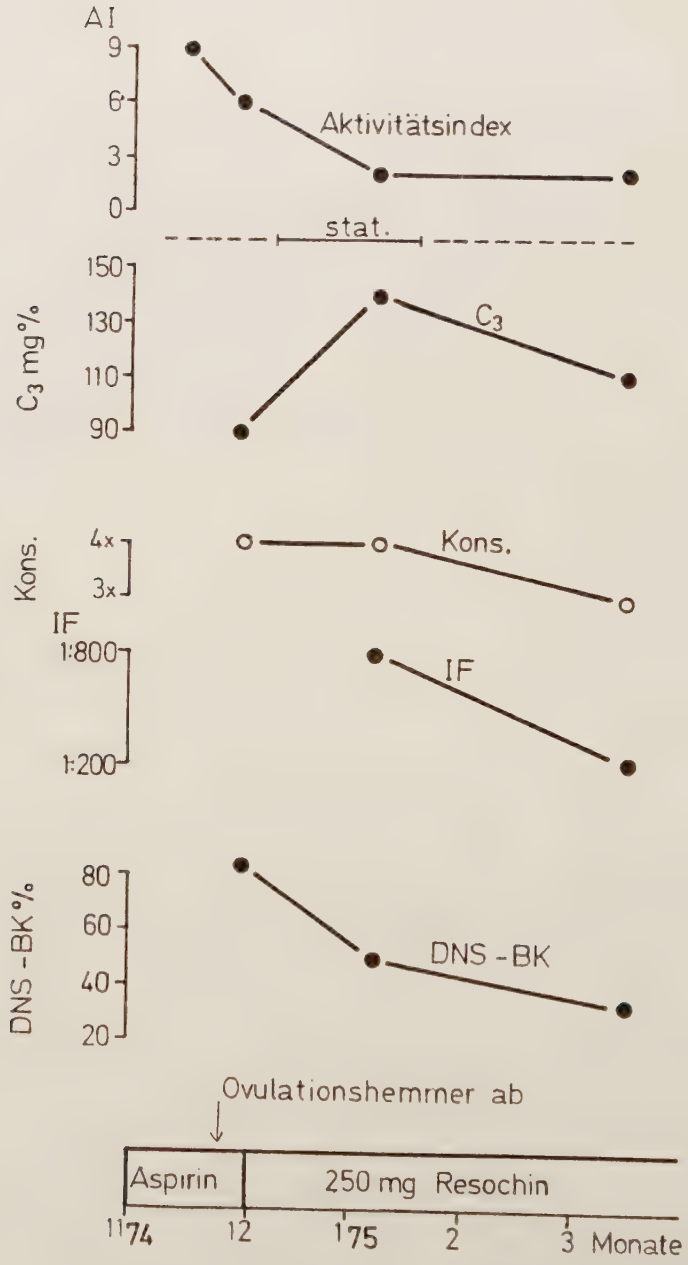


Abb. 54: Fall 26

Fall 27 25 J., männlich

Seit 2 Jahren sich verstärkende Arthralgien und eingeschränkte Leistungsfähigkeit;
Jan. 76 flüchtiges makulöses Exanthem, Livido retikularis, Arthritis; ab Mai 76 bei ausschließlich ambulanter Behandlung mit Resochin Abklingen der Gelenkbeschwerden, Persistenz von Erythrozyturie und Leukozyturie, keine Proteinurie; zeitweilig Leukopenie um 3500/mm^3 und Thrombopenie um 70.000/mm^3.

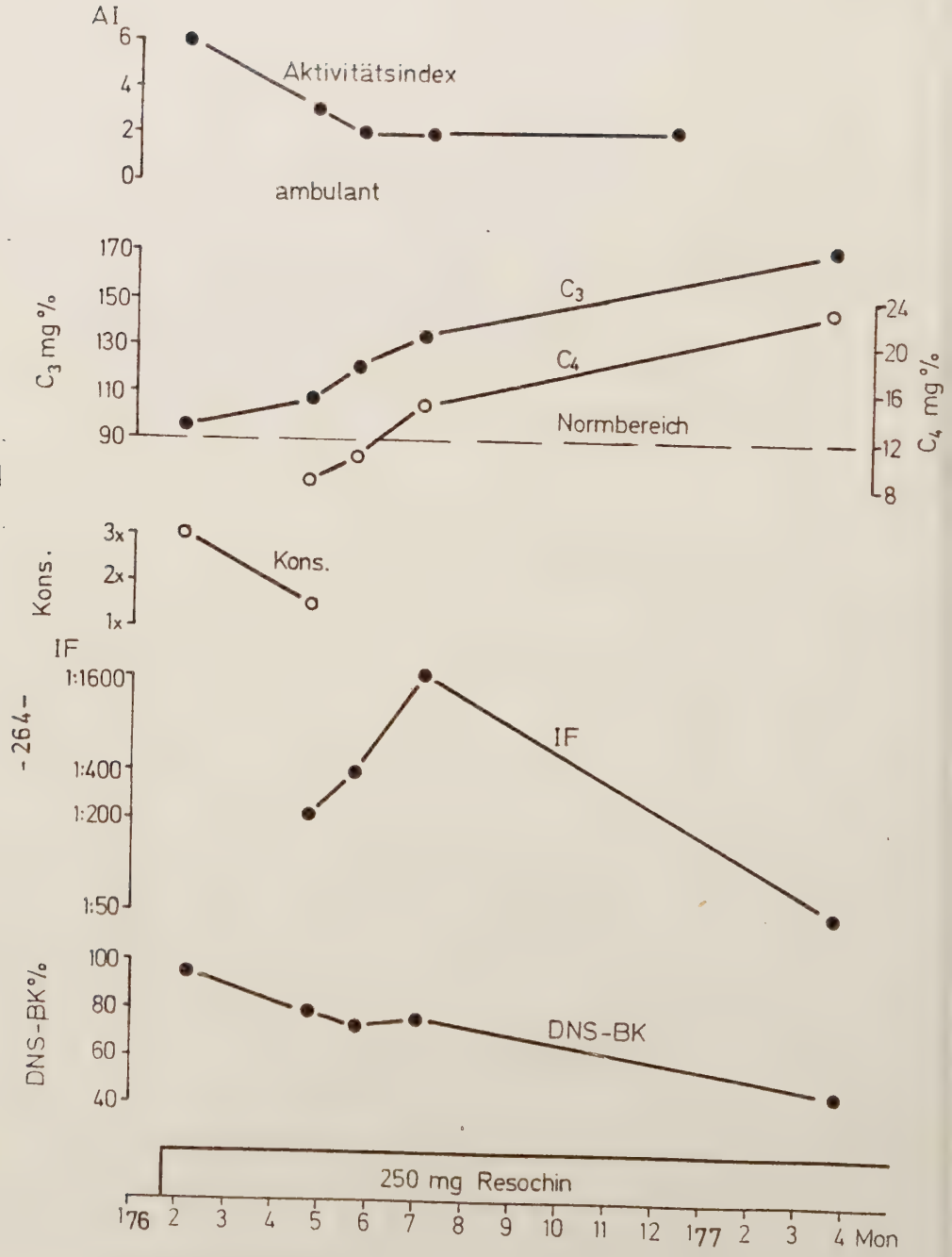


Abb. 55: Fall 27

Fall 28 42 J., weiblich

Milder chronischer Verlauf (nur ambulant) mit intermittierenden Arthralgien, Raynaud-Syndrom, falsch-positiver Luesreaktion, Blutbild o.b., Nierenstatus o.b., mäßige Hypertonie um 150/100 mm Hg.

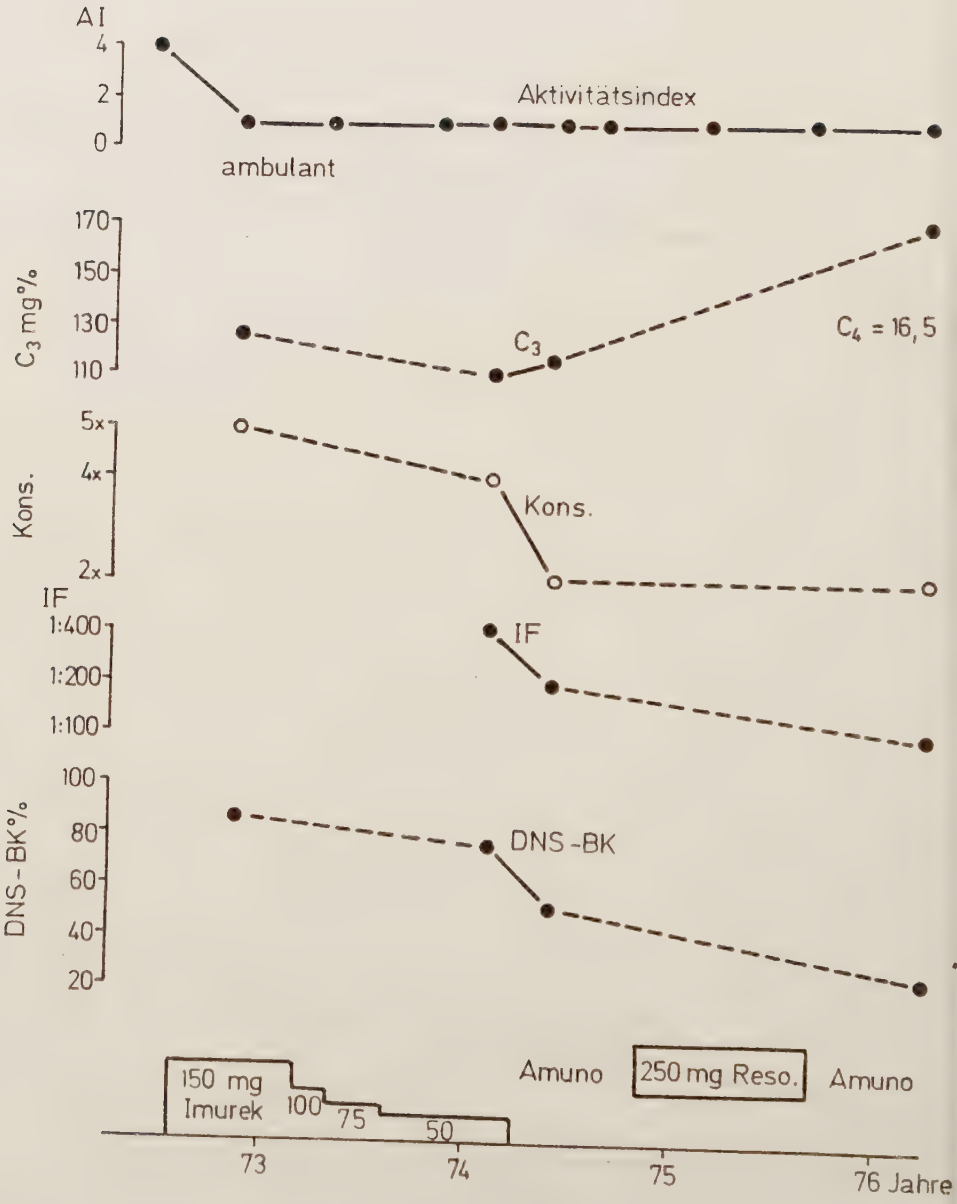


Abb. 56: Fall 28

Fall 29 47 J., weiblich

1959 Pleuritis;
seit 1962 Myalgien und periorbitale Gesichtsschwellung;
seit 1971 allgemeines Krankheitsgefühl; Feb. 72 stationäre Aufnahme wegen Verdacht auf lymphatische Systemerkrankung bei multipler Lymphknotenvergrößerung (Histologie: hyperplastische Lymphadenitis), flüchtiges makulöses faciales Exanthem, Arthralgien, kymographisch nachgewiesene Perikarditis constrictiva mit Herzinsuffizienz und Rechtschenkelblock, Mikrohämaturie ohne begleitende Proteinurie (histologisch: mesangio-proliferative Glomerulonephritis), Fieber 39,2°C, Blutbild o.b.; im weiteren Verlauf bis Okt.74 ständige Gelenkbeschwerden und Myalgien, zunehmende Dyspnoe, keine Verschlechterung der renalen Symptomatik.

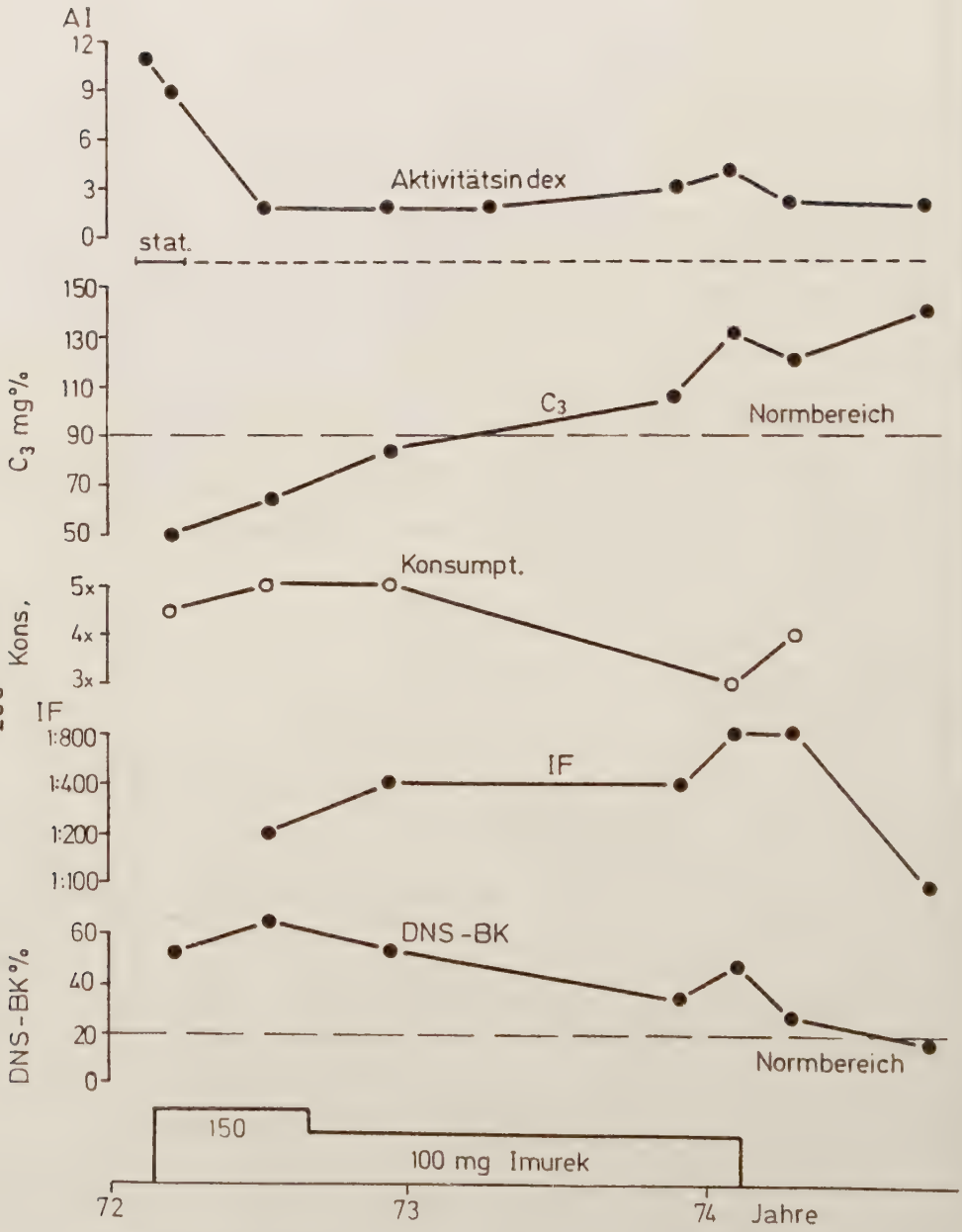


Abb. 57: Fall 29

Fall 30 52 J., weiblich

Seit 1951 klinisch und röntgenologisch Vollbild einer rheumatoiden Arthritis mit subchondralen Zysten, Ulnardeviation, Ankylosierung, Rheumafaktor stark-positiv (Waaler-Rose 1:512);
Okt. 71 1. stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem, bioptisch gesicherter discoider LE, Zunahme der arthritischen Beschwerden, Myalgie, Pleuritis sicca, Ulcus cruris, Fieber 38°C, Leukopenie 3000/mm^3, Hb 8 g%, Gammaglobuline 50 rel.%;
Okt. 72 2. Aufnahme: erneute Pleuritis und Ulcus cruris;
Nov. 73 3. Aufnahme: verstärkte Arthritis, Fieber 39°C;
Feb. 74 Entwicklung eines beherrschbaren Pyarthros; zwischenzeitlich beständig Myalgien, Arthritis, wechselndes punktiformes Exanthem im Gesicht;
Einbestellung Juli 76: mäßige Arthritis und Exanthem unter D-Penicillamin (Metalcaptase$^{(R)}$).

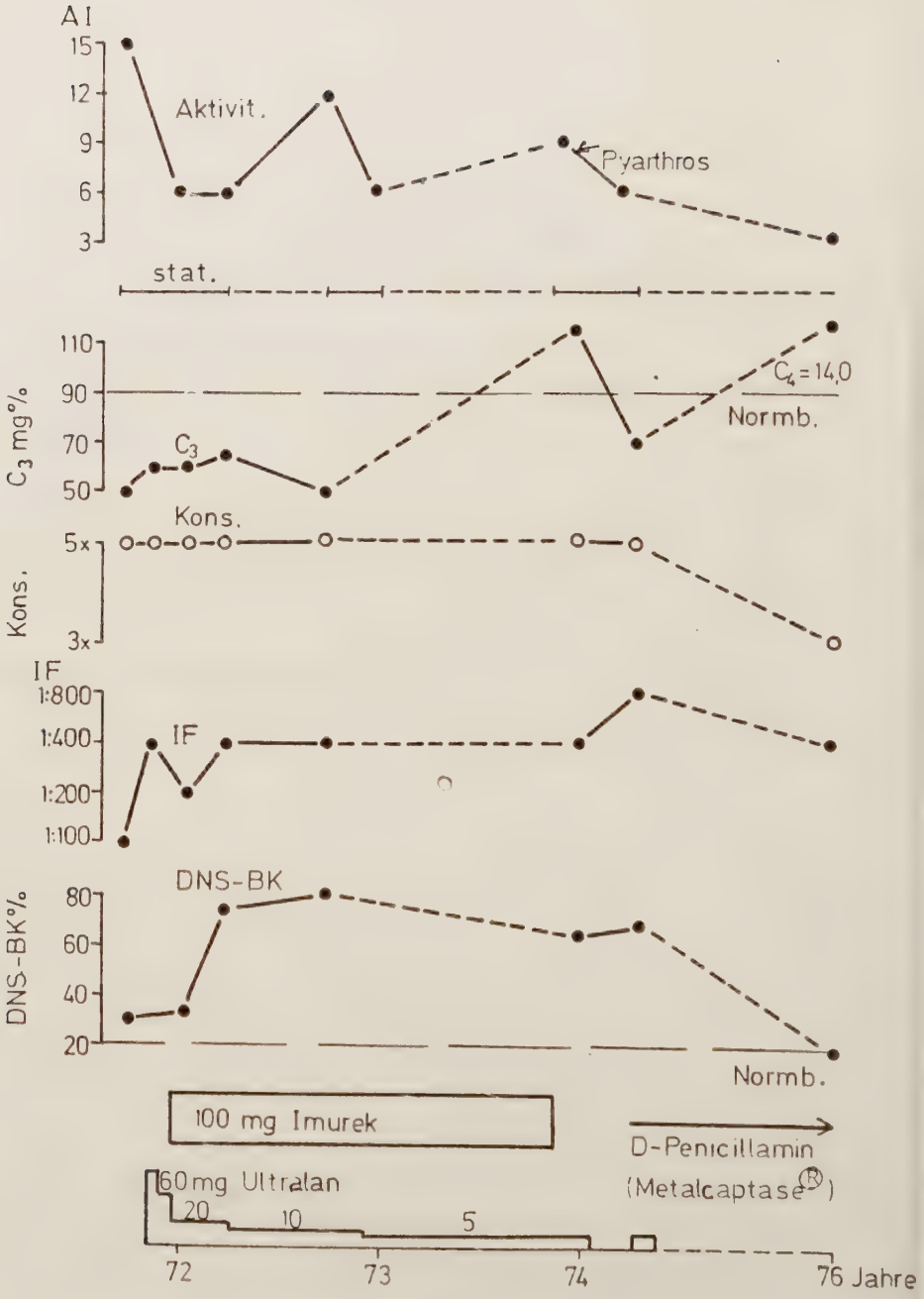


Abb. 58: Fall 30

Fall 31 32 J., weiblich

1959 Pleuritis exsudativa;
1960 Diagnose SLE: seither beständig Myalgien und Leukopenie 1000-3000/mm^3;
1962 zerebraler Krampfanfall beim Versuch Steroide abzusetzen.
Juni 1967 1. stationäre Aufnahme: Herzinsuffizienz mit prätibialen Ödemen, SA-Block und Erregungsrückbildungsstörung (bei fehlenden ursächlich in Frage kommenden Faktoren, wie Hypertonie, Vitium, ist an eine Myokardbeteiligung des SLE zu denken);
Feb.1971 2. Aufnahme: Fieber 40°C, Handrückenödem, Leukopenie 1000/mm^3, Sturzsenkung 168/170 mm Hg/h;
Feb. 1972: Mundschleimhautulcera
bis 1976 persistierend myalgische und arthritische Beschwerden, Nierenstatus immer o.b., ständige Leukopenie.

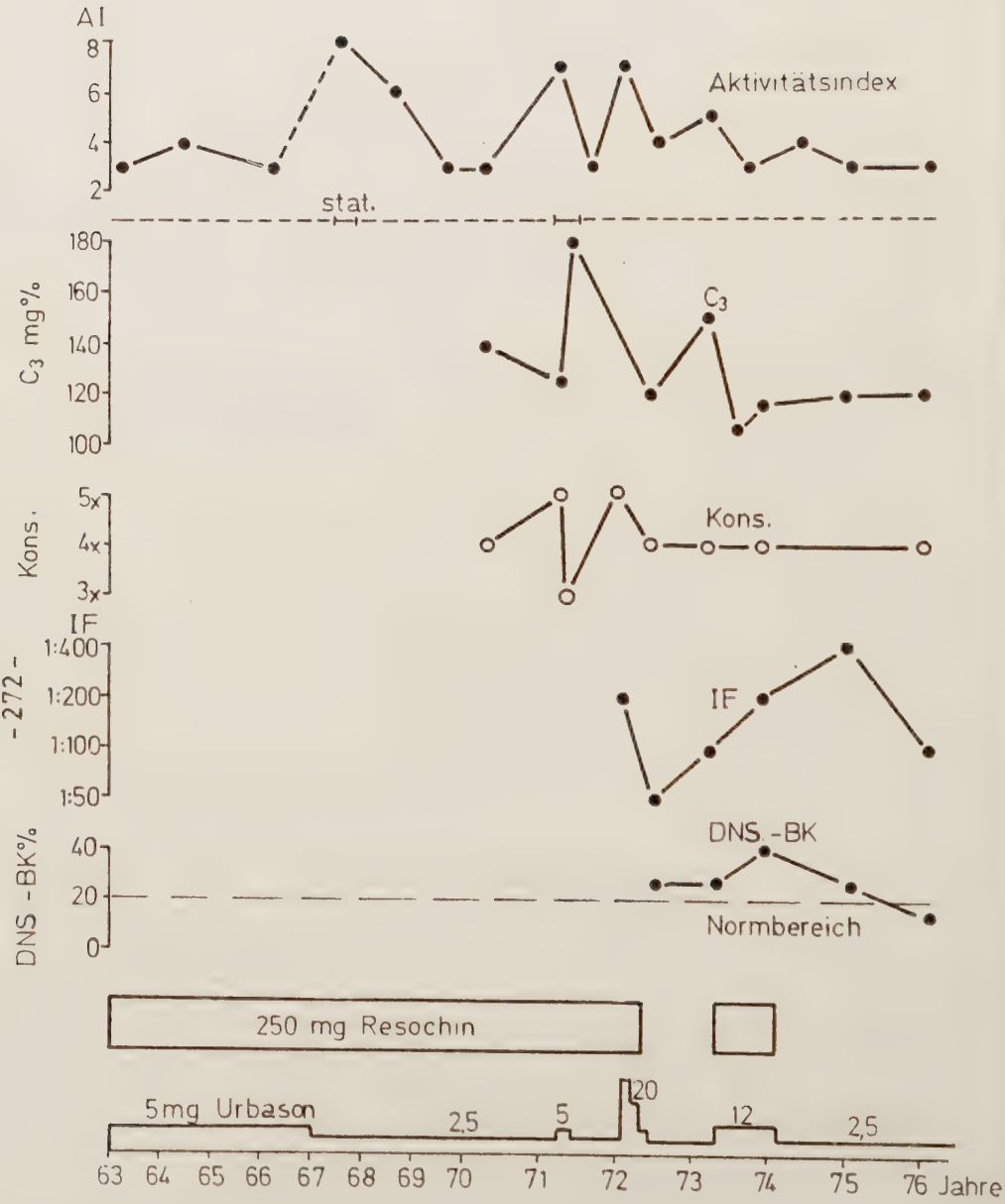


Abb. 59: Fall 31

Fall 32 40 J., weiblich

Seit 1965 intermittierend arthritische Beschwerden mäßigen Grades;
1967 und seit 1970 erhebliche myositische Beschwerden (Nov. 70:pathologisches EMG, CPK-Erhöhung);
1967-75 Differentialdiagnose Dermatomyositis - SLE ungeklärt: 1967 1mal positives LE-Zellphänomen, 1970 2mal negativ;
1967-73 Therapie mit niedrig dosierten Steroiden (5-10 mg/d) und Resochin, kurzfristig auch Imurek, Endoxan und Methotrexat;
1970-75 5mal stationäre Aufnahme, jeweils mit der gleichen Symptomatik: Muskelschmerzen, Arthralgie, Fieber um 38,5°C; Okt. 1975 (unter Amuno) Leukopenie 3800/mm^3, Thrombopenie 60'000/mm^3; in der Folgezeit unter Steroiden und Imurek beschwerdefrei.

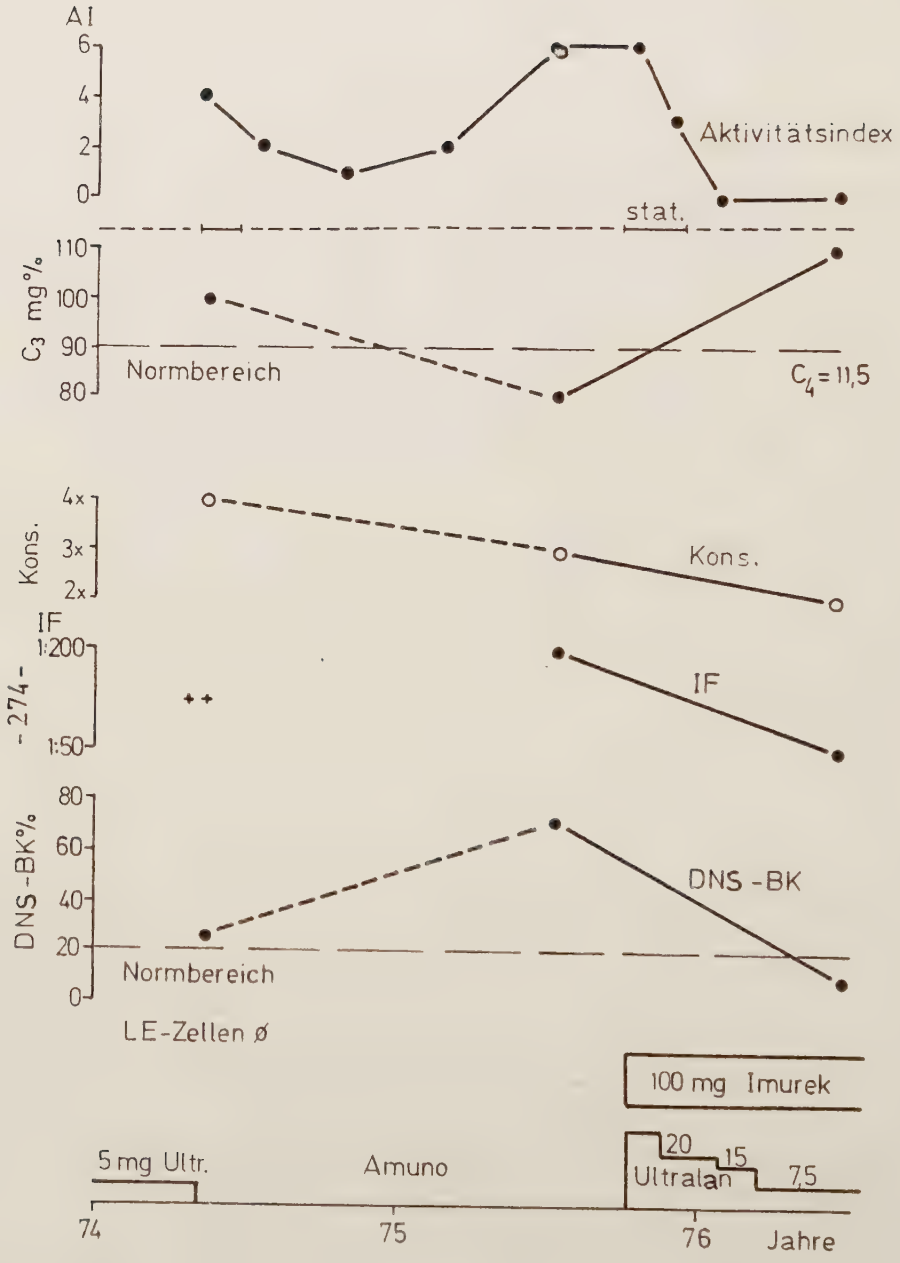


Abb. 60: Fall 32

Fall 33 44 J., weiblich

Seit 1974 wandernde Arthralgien und rezidivierende Thrombophlebitis; Jan. 76 stationäre Aufnahme bei Verdacht auf Morbus Schönlein - Henoch: generalisierte Purpura an Haut und Mundschleimhaut (Histologie: Vasculitis allergica), Quincke-Ödem, generalisierte Lymphknotenvergrößerung, Blutbild o.b.;
Im weiteren Verlauf Persistenz einer geringen Nierensymptomatik mit Mikrohämaturie, Leukozyturie, Proteinurie (Opaleszenz).

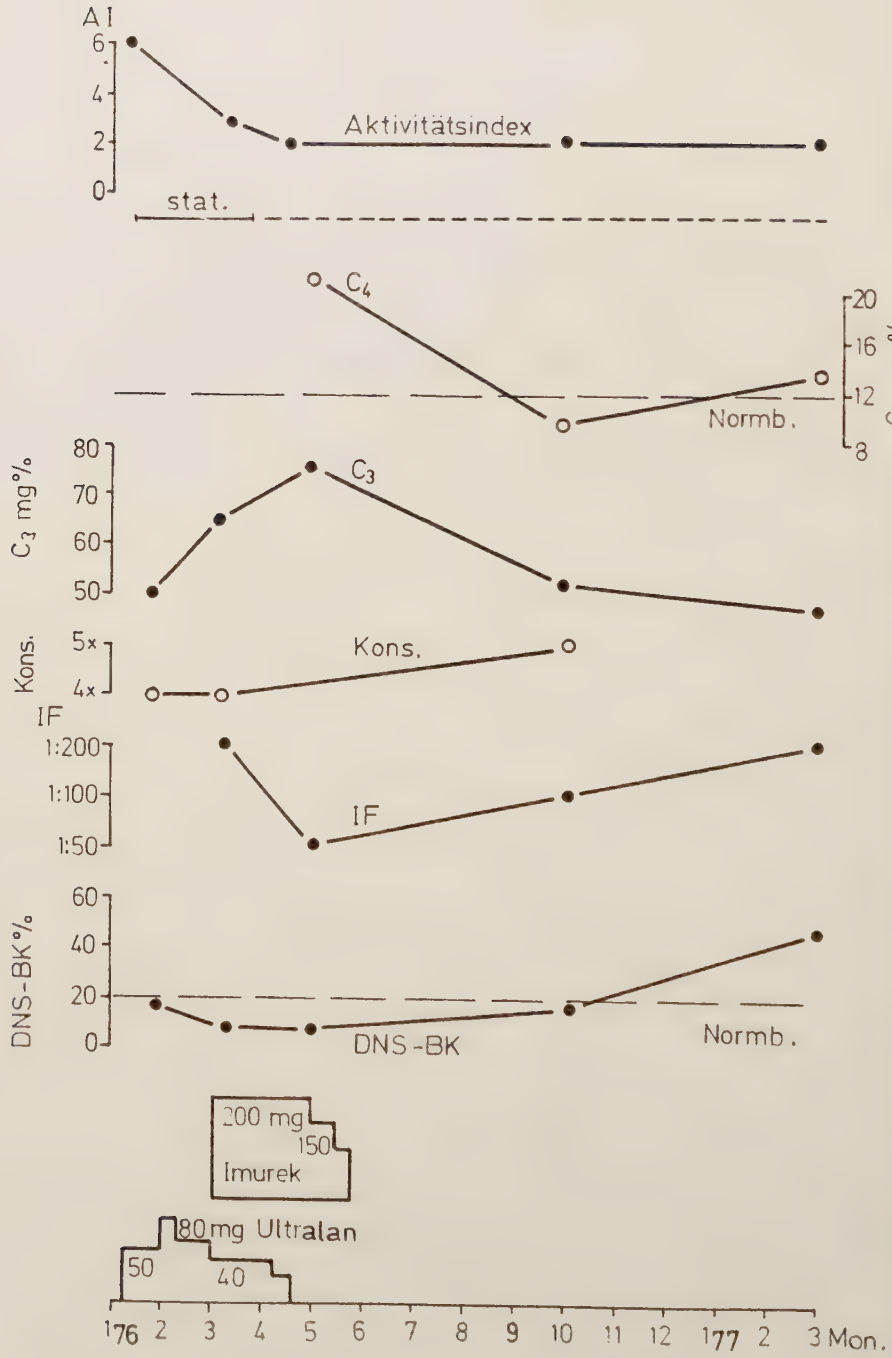


Abb. 61: Fall 33

Fall 34 22 J., weiblich

1963 1. stationärer Aufenthalt: migratorische Arthritis, flüchtiges makulöses Exanthem im Gesicht und Gelenkbereich, Entlassung ohne Diagnose;
1965 Knochenmarksbiopsie im Verlauf einer Virushepatitis: SLE-typische Veränderungen, wie reifungsgestörte Granulopoese, granulozytäre Nekrobiose, Histiophagozytose, Arteriolenverquellung;
Mai 74 - Jan. 75 rezidivierende Thrombophlebitis;
Jan. 75 Klinikaufnahme: disseminierter discoider LE, Wärmeurtikaria, Akrozyanose, Arthralgie, Gamma-globuline 35 rel.%; weiterhin Persistenz des discoiden LE mit Verstärkung während der Menses, starke Photosensibilität;
Aug. 76 erneute stationäre Aufnahme: Intensitätszunahme des discoiden LE, zusätzlich bullöse Effloreszenzen, diffuse Alopecie, Ulcus cruris, cytoid-bodies am Augenhintergrund, Leukozyturie und Erythrozyturie, Fieber bis 40,3°C, Sturzsenkung 185/186mm Hg/h, Thrombopenie 80.000/mm^3, Hb 8,7 g%; in der Folgezeit Fortbestehen des discoiden LE und der Arthritis, Hb-Anstieg 11,5 g%.

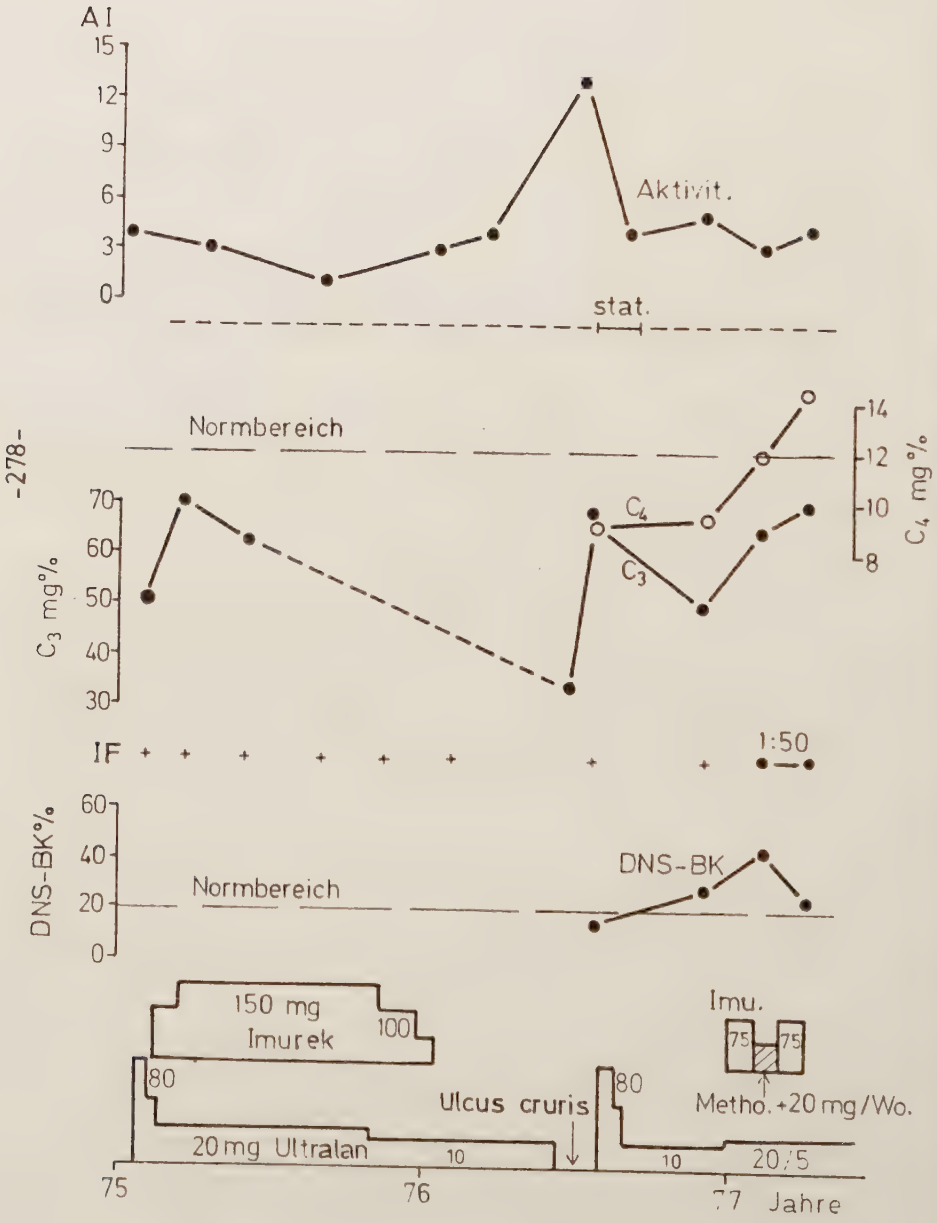


Abb. 62: Fall 34

Fall 35 29 J., männlich

Seit 1960 rezidivierende Thrombophlebitis mit ausgeprägten schlecht heilenden Ulcera cruris; seit 1966 disseminierter discoider LE;
Okt. 1970 1. stationäre Aufnahme: seit 2 Mon. Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust 5 kg; Ulcus cruris, Palmarerythem, Arthritis, Pleuraerguß, Leukopenie 3500/mm^3, Gammaglobuline 40 rel.%, falsch-positive Luesreaktion;
bei den 3 folgenden Aufnahmen bietet sich jeweils ein ähnliches Bild: Pleuraerguß, geringe Proteinurie, Mikrohämaturie, Hypertonie um 160/110 mm Hg; April 73 erstmals geringgradige Niereninsuffizienz mit Kreatinin 1,4 mg%, Gammaglobuline 30 - 42 rel.%, Hb normal;
Ende 1973 verstorben unter nicht näher bekannten Umständen.

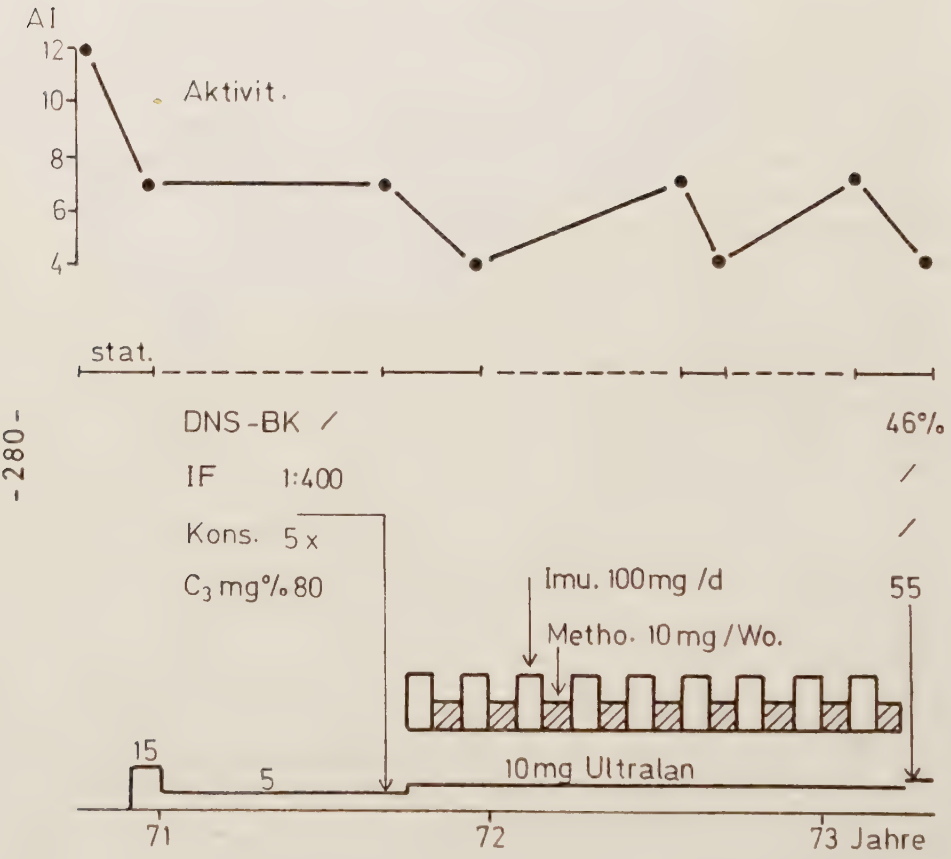


Abb. 63: Fall 35 (verstorben Ende 73)

Fall 36 38 J., weiblich

Seit 1958 LE discoides integumentalis;
Anfang 1966 Arthralgien;
Jan. 67 Ulcera der Mundschleimhaut;
April 67 stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem, heftige arthritische Beschwerden, Fieber 39°C, Leukopenie 2800/mm^3, Hb 9,8 g%, Gammaglobuline 28 rel.%; in der Folgezeit Persistenz des discoiden LE bei Photosensibilität, intermittierend Arthralgien und Raynaud-Syndrom; Blutbild und Nierenstatus o.b.

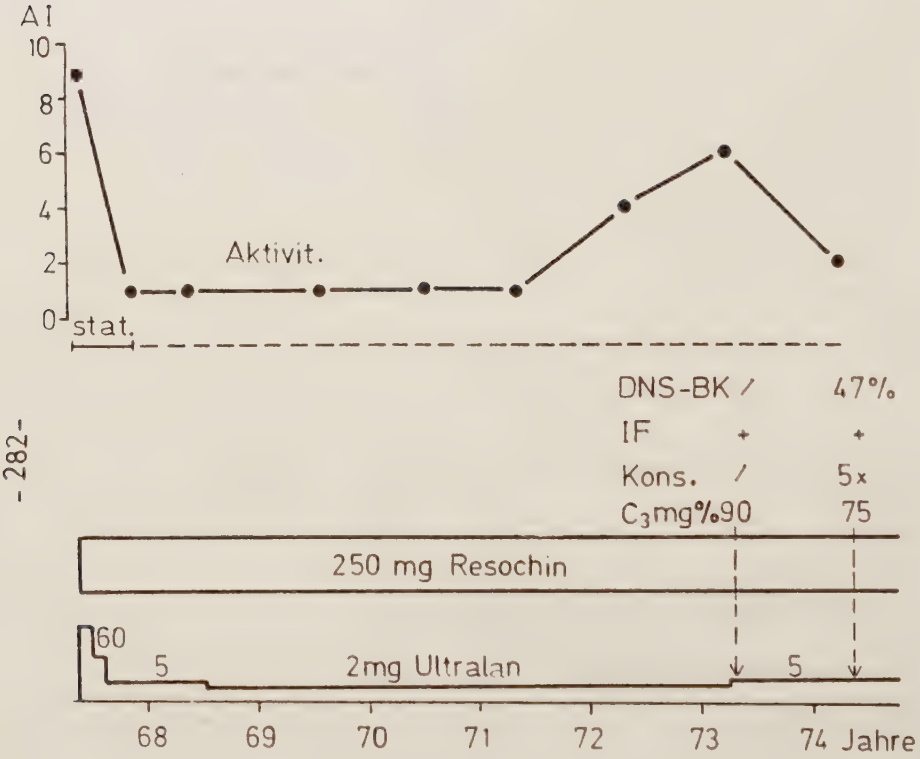


Abb. 64: Fall 36

Fall 38 53 J., männlich

Seit 1953 facialer discoider LE, ab 68 Dissemination über das ganze Integument (1968 - 71 Resochintherapie); Nov. 74 stationäre Aufnahme: starke Muskelschwäche mit CPK-Erhöhung und EMG-Veränderungen: proximal Myopathie, distal motorische Neuropathie (fragliche Resochinwirkung); Anfang Dez.: organisches Psychosyndrom: 3 Tage dauerndes delirantes Bild mit zeitlicher und räumlicher Desorientiertheit; geringer Nierenbefund mit Proteinurie 0,3 g/d, Leukozyturie, Fieber 39°C, Leukopenie 1800/mm^3, Thrombopenie 40.000/mm^3, Hb 10,8 g%, Nov. 74 - Jan. 75 18 kg Gewichtsabnahme; im weiteren Verlauf Persistenz des disseminierten discoiden LE bei starker Photosensibilität, intermittierend Muskelschwäche, Blutbild o.b.

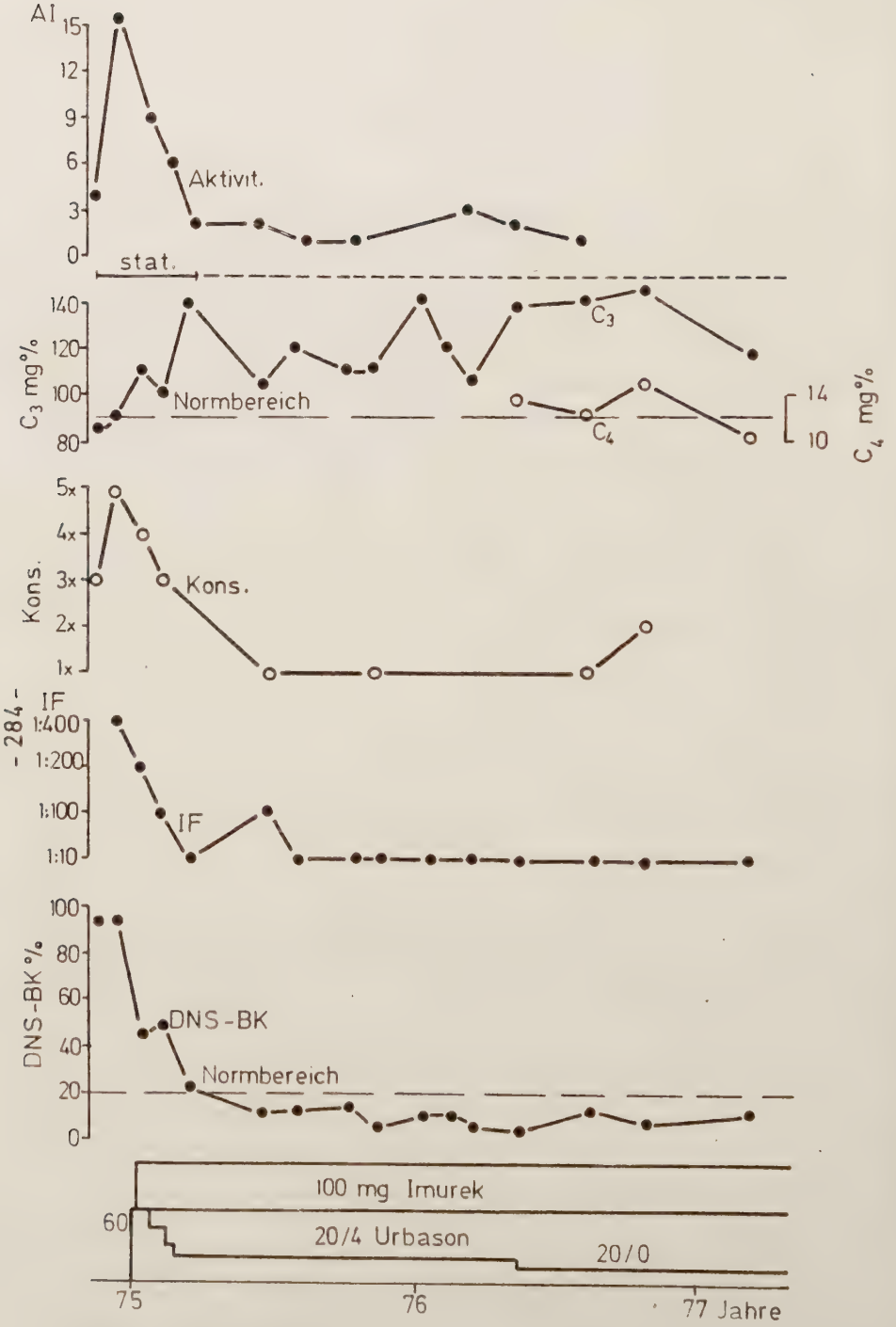


Abb. 65: Fall 38

Fall 39 63 J., weiblich

Seit 1956 intermittierend arthritische Beschwerden;
März 1974 1. stationäre Aufnahme: seit 6 Monaten blutige Durchfälle bei coloskopischem und histologischem Befund einer erosiven Colitis, Leukopenie 3300/mm^3, positives LE-Zellphänomen, Nierenstatus o.b.;
Juni 1974 - Aug. 76 unter Azulfidinen beschwerdefrei;
ab Sept. 76 allgemeines Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit, jedoch keine Durchfälle;
Okt. 76 2. Aufnahme: Proteinurie 0,9 g/d, SLE-typische Lymphknotenhistologie mit landkartenartigen Nekrosefeldern, Fieber 39°C, Leukopenie 1800/mm^3, Thrombopenie 50.000/mm^3; in der Folge unter Normalisierung des Blutbilds geringe arthritische und myalgische Symptomatik.

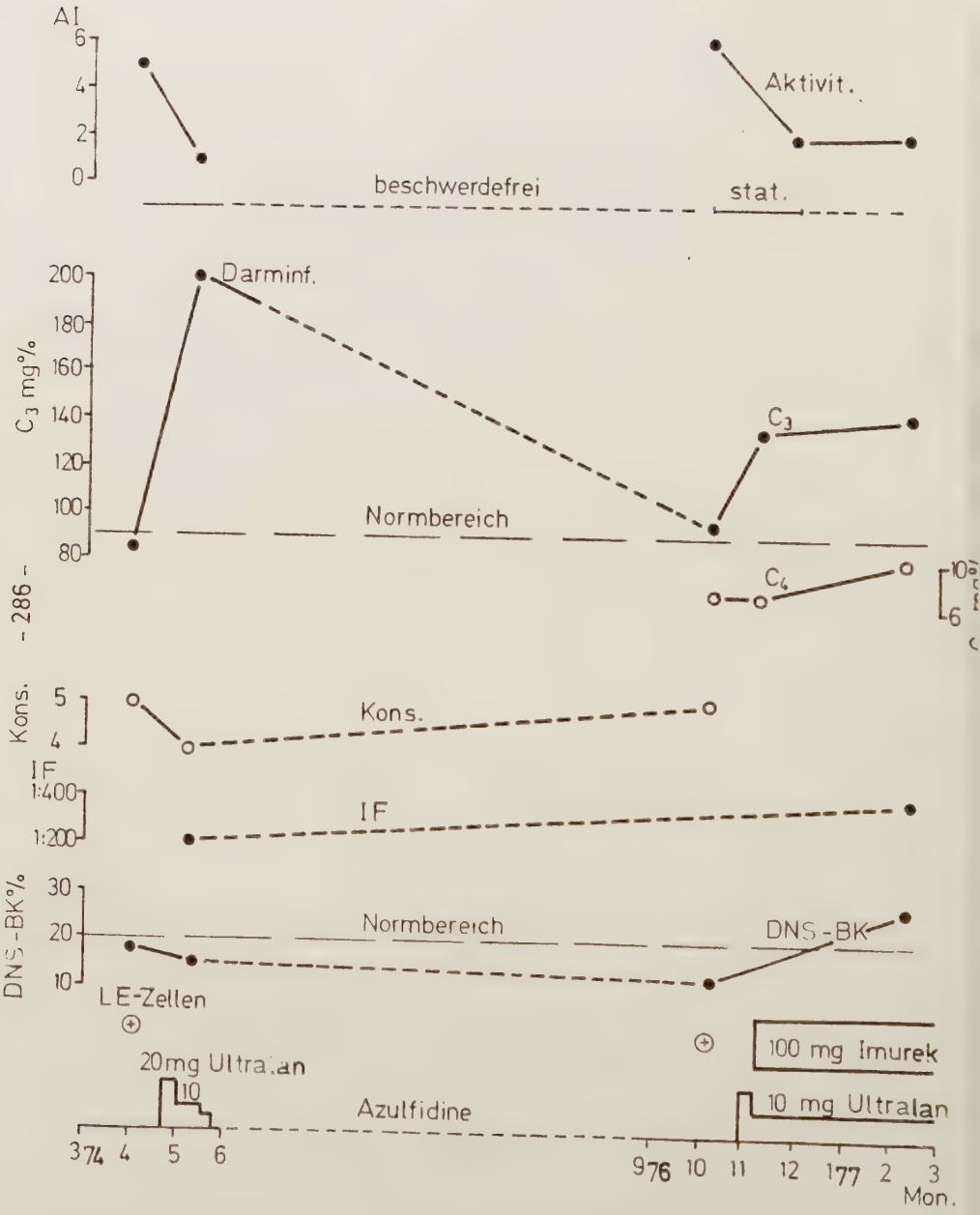


Abb. 66: Fall 39

Fall 40 21 J., männlich

Seit 1973 schleimig-blutige Durchfälle mit perianalen Fisteln; seit 1975 Arthralgien;
Juli 76 stationäre Aufnahme: Coloskopie und Histologie ergibt eine unspezifische Colitis; schwere Myocarditis mit Herzinsuffizienz und diffuser Erregungsrückbildungsstörung, Pleuraerguß; Leukozyturie, und Zylindrurie ohne begleitende Proteinurie, Fieber 39,2°C, Gammaglobuline 42 rel.%
Hb 8,5 g%;
unter Steroiden abgesehen von mäßigen Arthralgien Abklingen der Symptomatik, **Normalisierung von Blutbild und Urinbefund.**

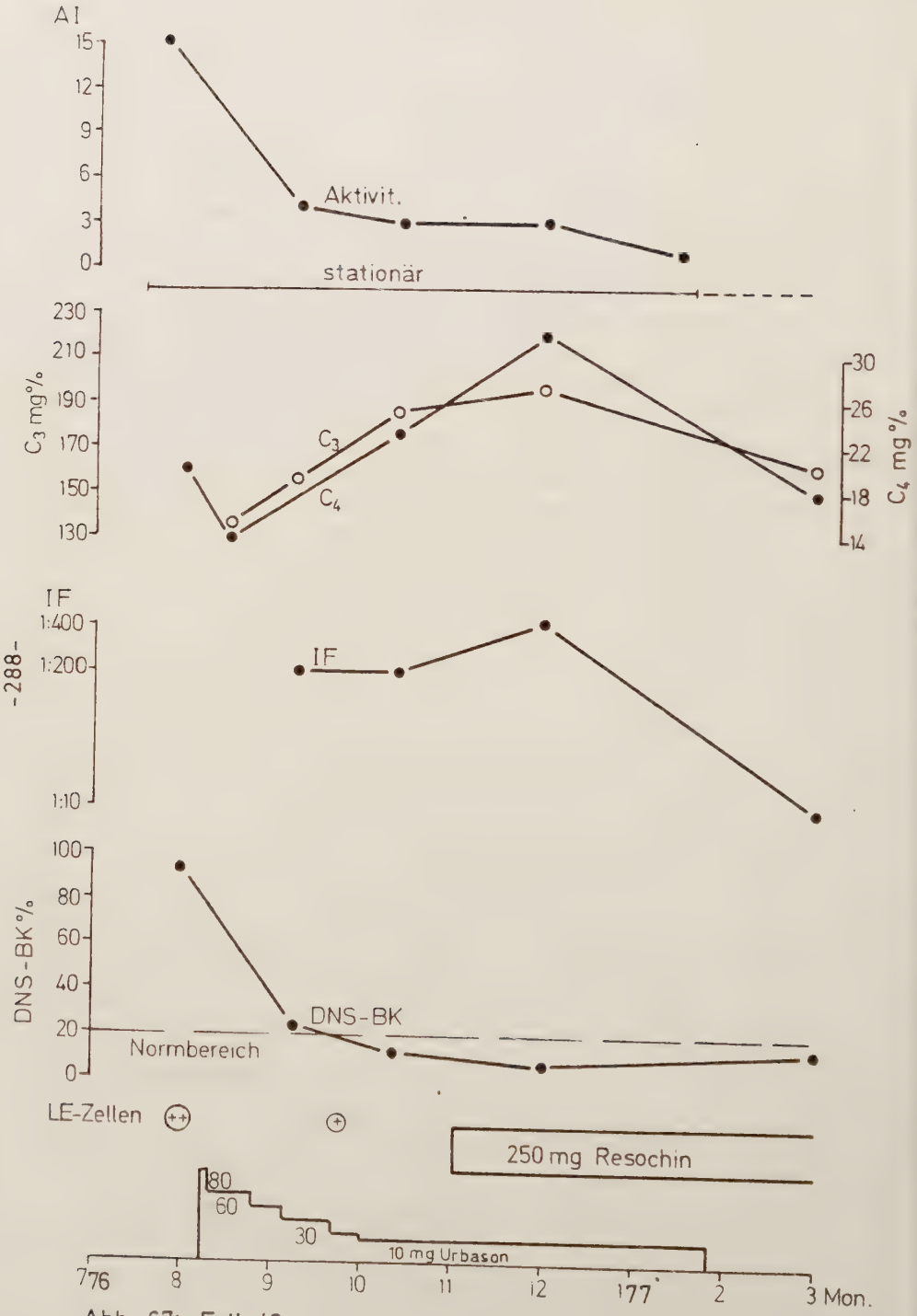


Abb. 67: Fall 40

Fall 41 51 J., weiblich

Ab Mitte 1966 Durchfälle, Arthralgien, Fieberschübe;
Dez. 1966 1. Klinikaufenthalt: Diagnose SLE;
1967 - Juni 1969 relativ beschwerdefrei;
Sept. 69 2. Aufnahme: seit 2 Monaten profuse Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen; organisches Psychosyndrom mit Desorientiertheit und aggressiver Agitiertheit von 4tägiger Dauer; Leukozyturie, Zylindrurie ohne Proteinurie, Fieber 38,5°C, Hb 10 g%;
April 70 3. Aufnahme: seit Sept. 69 20 kg Gewichtsabnahme (42 kg), makulöses Exanthem, Fieber 38°C, Blutbild und Nierenstatus o.b.;
Juli 70 Schrittmacherimplantation wegen Flimmerarrythmie;
bis Juni 76 zufriedenstellender Allgemeinzustand.

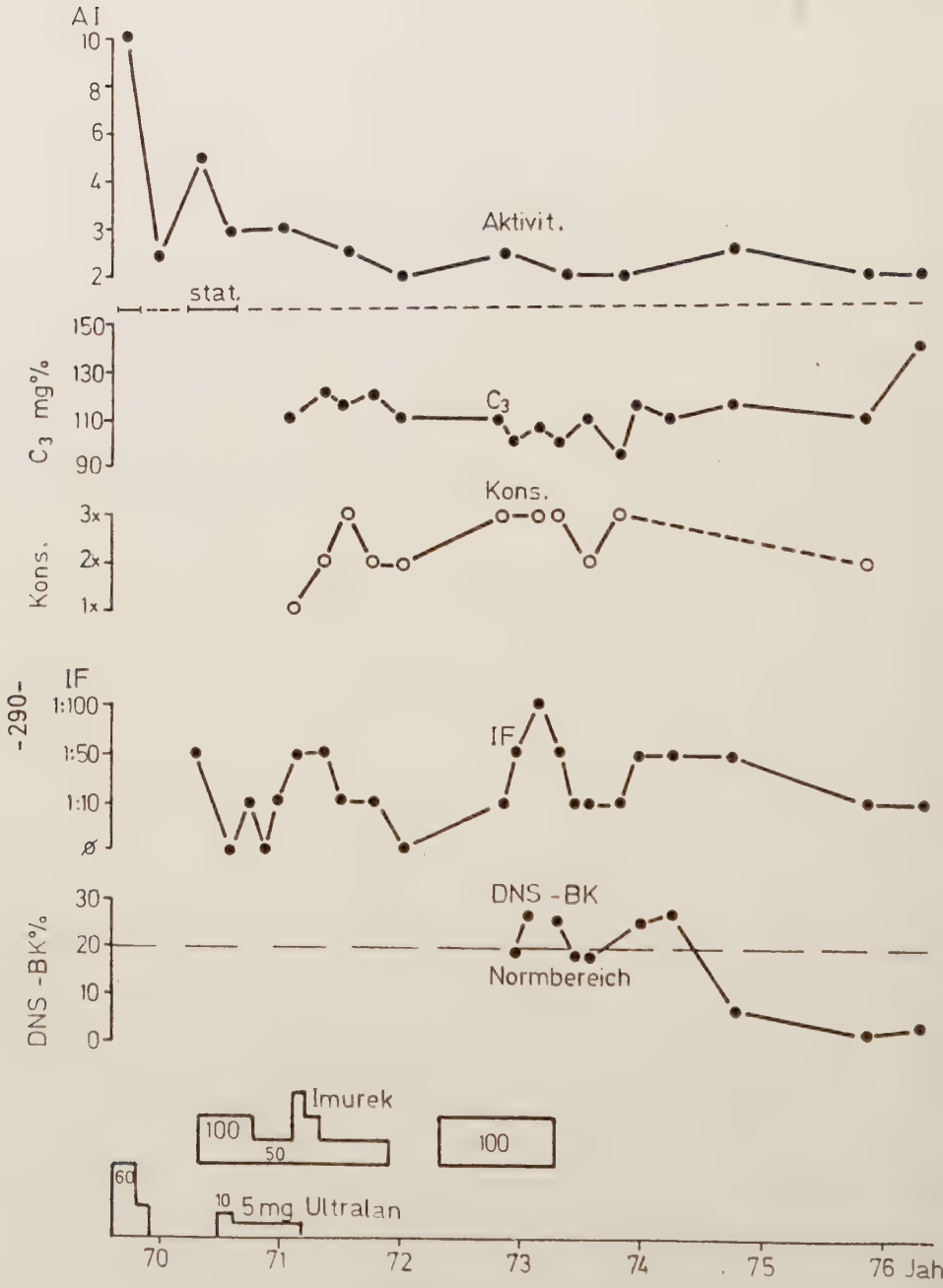


Abb. 68: Fall 41

Fall 42 39 J., weiblich

1965 und 68 Pleuritis;
Feb. 73 1. stationäre Aufnahme: Myokarditis (Vollremission), Arthritis, Leukopenie 2400/mm^3;
Sep. 73 2. Aufnahme: Purpura, Hämatome, Epistaxis, Menorrhagie bei Thrombopenie 12.000/mm^3, Leukopenie 2000/mm^3, Hb und Nierenstatus immer o.b.;
Nov. 73 - März 75: Thrombopenie 50.000 - 90.000/mm^3;
April 75 - März 76: Thrombopenie 10.000 - 20.000/mm^3
Mai - Juli 76: Thrombozyten 60.000 - 140.000/mm^3;
Aug. - Dez. 76: Thrombopenie 25.000 - 50.000/mm^3;
seit März 75 röntgenologisch nachweisbare Lungenfibrose ohne funktionelle Beschwerden, intermittierend Arthralgien.

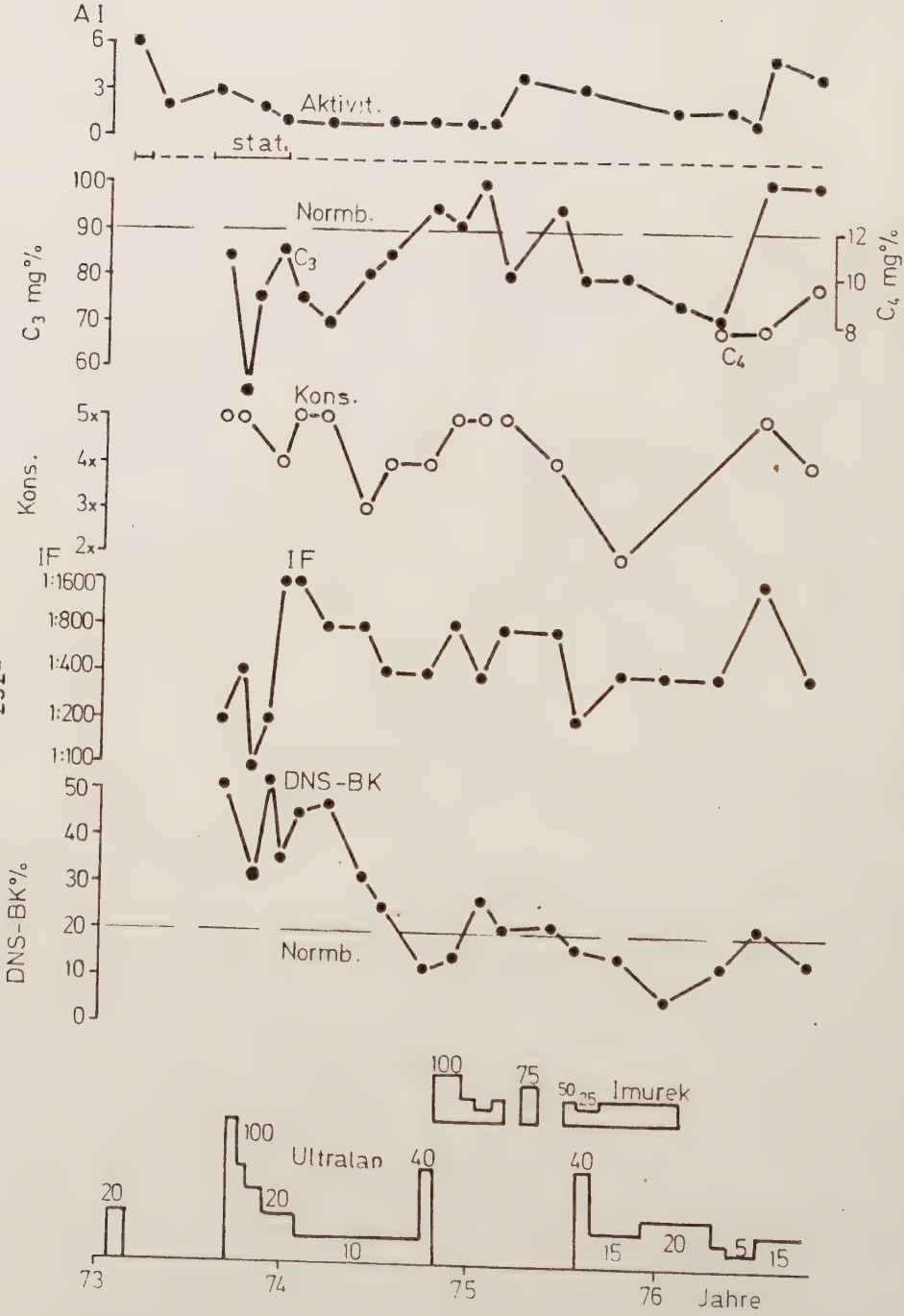


Abb. 69: Fall 42

Fall 43 48 J., weiblich

1963/64 Arthralgie;
seit 1967 Thrombopenie bekannt;
April 69 1. stationäre Aufnahme: Krankheitsgefühl, 5 kg Gewichtsabnahme /3 Mon., Arthritis mit Gelenkschwellung, Coombs-positive hämolytische Anämie Hb 9,2 g%;
Aug. 69 2. Aufnahme: falsch-positive Luesreaktion, SLE-typischer Knochenmarksbefund, Hb-Normalisierung (ohne Therapie), Leukopenie 3500/mm^3;
im weiteren Verlauf beschwerdefrei; Hb (bei positivem Coombstest) und Leukozyten im Normbereich, Thrombopenie zwischen 10.000/ und 70.000/mm^3, meist um 30.000/mm^3 (antithrombozytäre AK negativ).

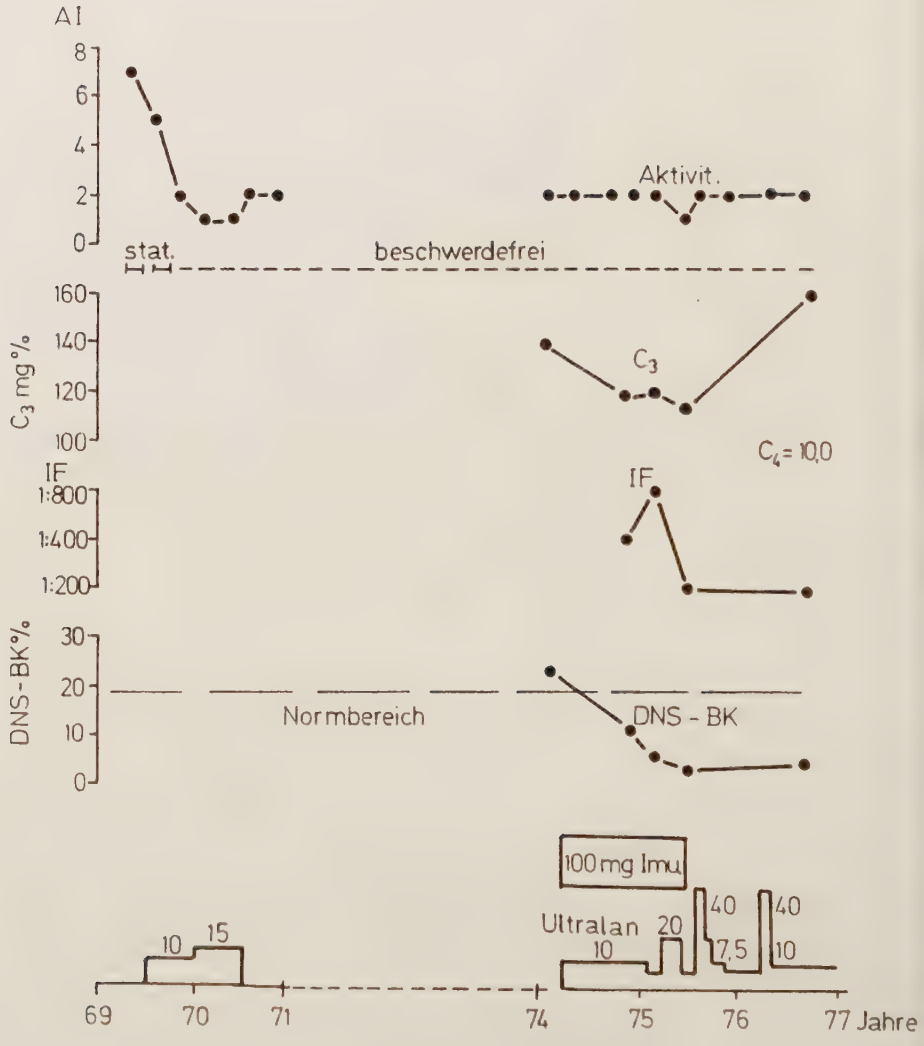


Abb. 70: Fall 43

Fall 44 62 J., weiblich

Seit 1960 Coombs-positive hämolytische Anämie, behandelt mit Urbason 2,5 mg/d; seit 1960 rezidivierende Fieberschübe; Jan. 74 stationäre Aufnahme: geringe Proteinurie 0,7g/d, Leukozyturie, Mikrohämaturie, normale Nierenfunktion und Blutdruck, Fieber 40°C, Anämie Hb 9,6 g%, falsch-positive Luesreaktion, Verlauf wird kompliziert durch eine infektiöse Pneumonie; weiterhin pathologischer Urinbefund bei normalem Kreatinin, Blutbildnormalisierung;
ab Okt. 75 Arthralgien;
März 76 erneute Pneumonie.

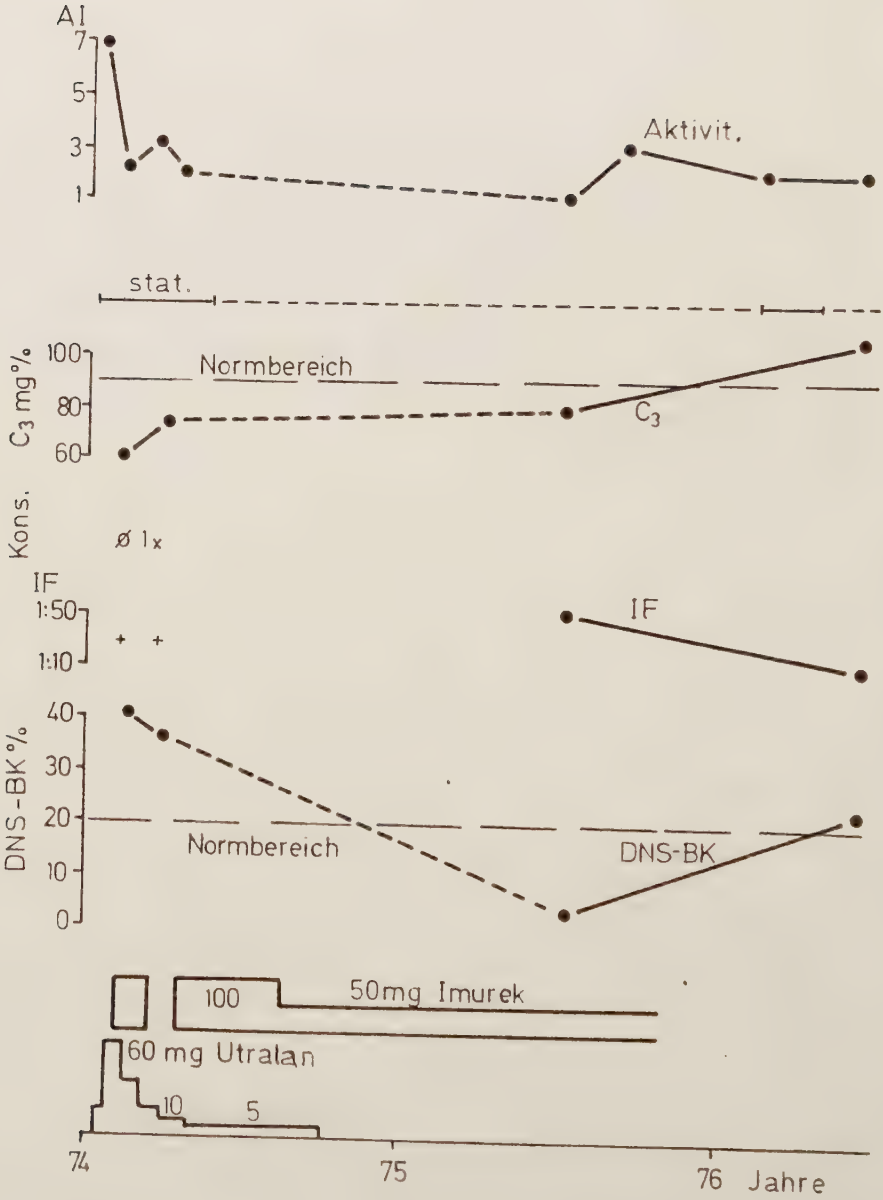


Abb. 71: Fall 44

Fall 45 15 J., weiblich

Nov. 71 - Feb. 72 stationärer Aufenthalt: Krankenblatt aus anderer Universitätsklinik nicht zugänglich, lediglich Bericht über akuten Beginn mit abdominellen Schmerzen, BSG 115/123 mm Hg/h, Gammaglobuline 27 rel.%, Coombs-positive hämolytische Anämie Hb 10,7 g%, falsch-positive Luesreaktion, positiver Rheumafaktor; im weiteren Verlauf, abgesehen von geringen Arthralgien und flüchtigem Schmetterlingserythem mit Phosotsnsibilität, beschwerdefrei und voll leistungsfähig; BSG normal, Negativierung von Coombstest, Rheumafaktor und Luesreaktion; konstante (16 mal) Ig M-Erhöhung bei normalem Ig G und Ig A.

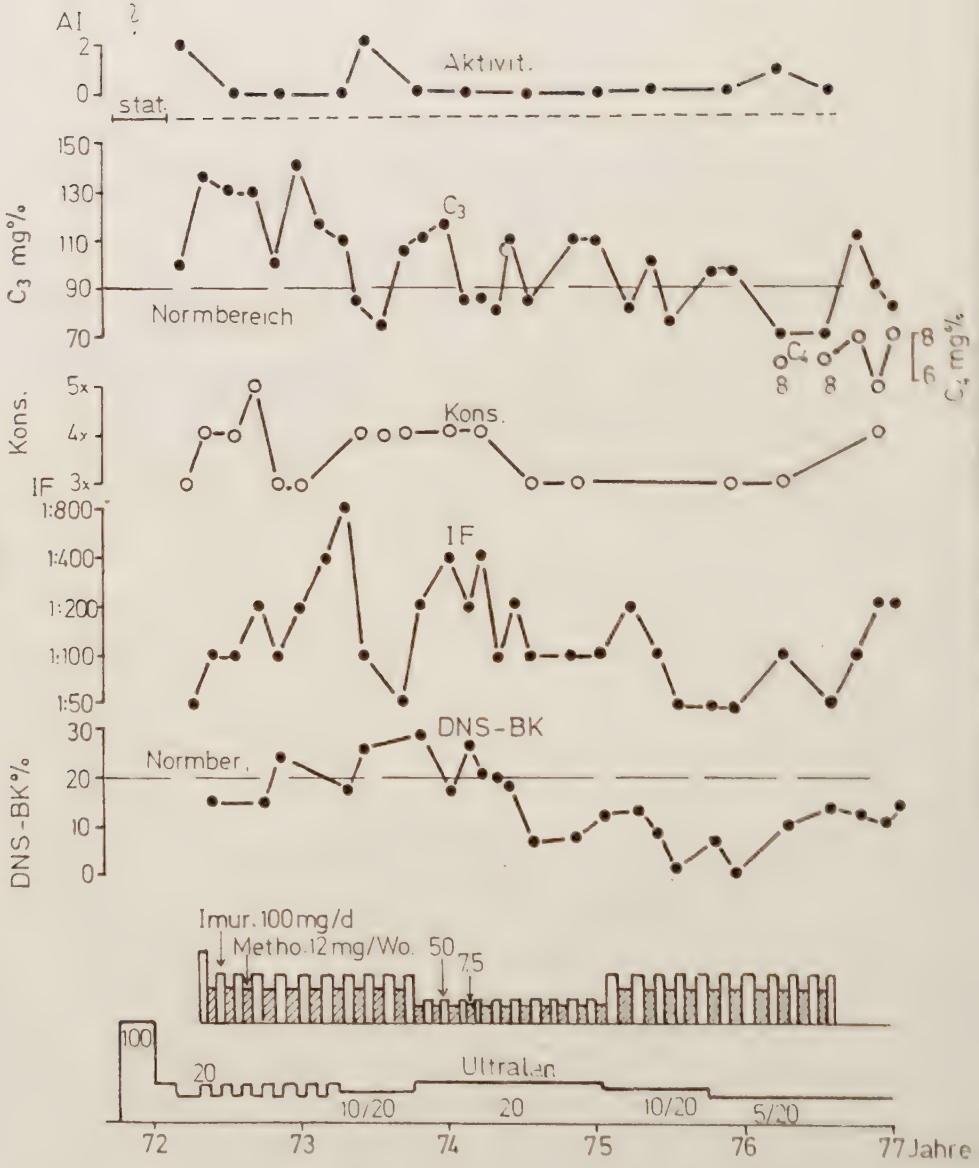


Abb. 72: Fall 45

Fall 46 13 J., weiblich

Seit 1 Jahr verstärkte Blutungsneigung mit Epistaxis und Menorrhagien;
April 73 1. stationäre Aufnahme: labiler Hypertonus, schwankend zwischen 90/70 und 210/100 mm Hg, paroxymale Tachycardie, geringe Proteinurie, Kreatinin 0,7 mg%, BSG 104/120 mm Hg/h, partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit verlängert, Quick normal; Blutbild o.b.;
Aug. 73 2. Aufnahme: generalisierte Lymphknotenvergrößerung, falsch-positive Luesreaktion, Leukopenie 3100/mm^3, Hb 9,2 g%;
Juli 74 3. Aufnahme: Fieberschub 39°C, permanente Hypertonie 160/120 mm Hg, Proteinurie, Leukozyturie;
Feb. 75 4. Aufnahme: hypertensive Krise 230/130 mm Hg, (Fundus hypertonicus Grad III), Kreatinin mit 1,1 mg% noch normal, Kreatinin-Clearence mit 63 ml/min./1,73 m^2 bereits eingeschränkt, Arthralgie, palmare papulöse Efflo-reszenzen, Gerinnungsfaktoraktivität VIII 9 %, IX 8%.

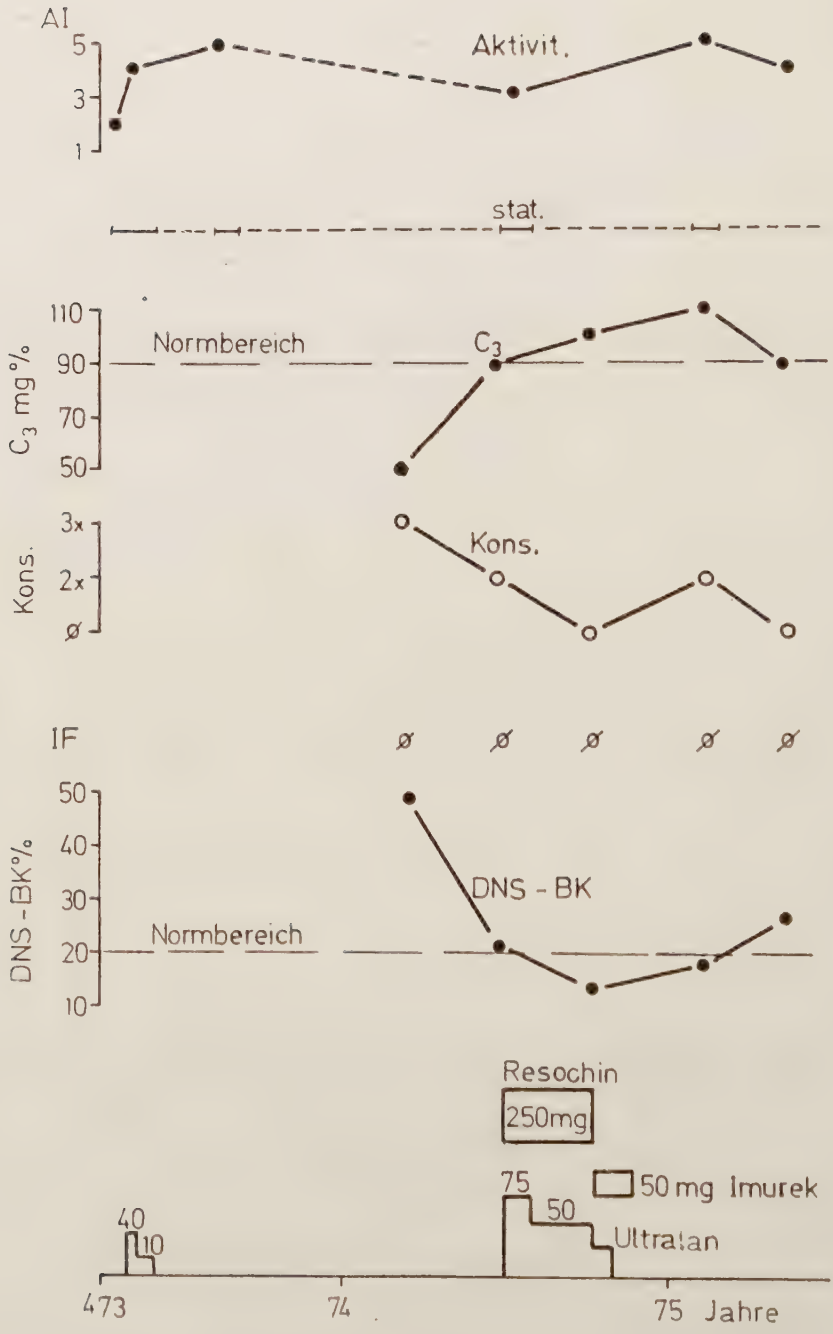


Abb. 73 Fall: 46

Fall 47 38 J., weiblich

Seit 1965 Arthralgien;
1972 Diagnose SLE: positives LE-Zellphänomen; milder Verlauf, wobei Arthralgien, Myalgien, generalisierte Lymphknotenvergrößerung, subfebrile Temperaturen, Leukopenie um 3000/mm^3 das Bild prägen und zu 4maligem stationären Aufenthalt mit jeweils ähnlicher Symptomatik führten.

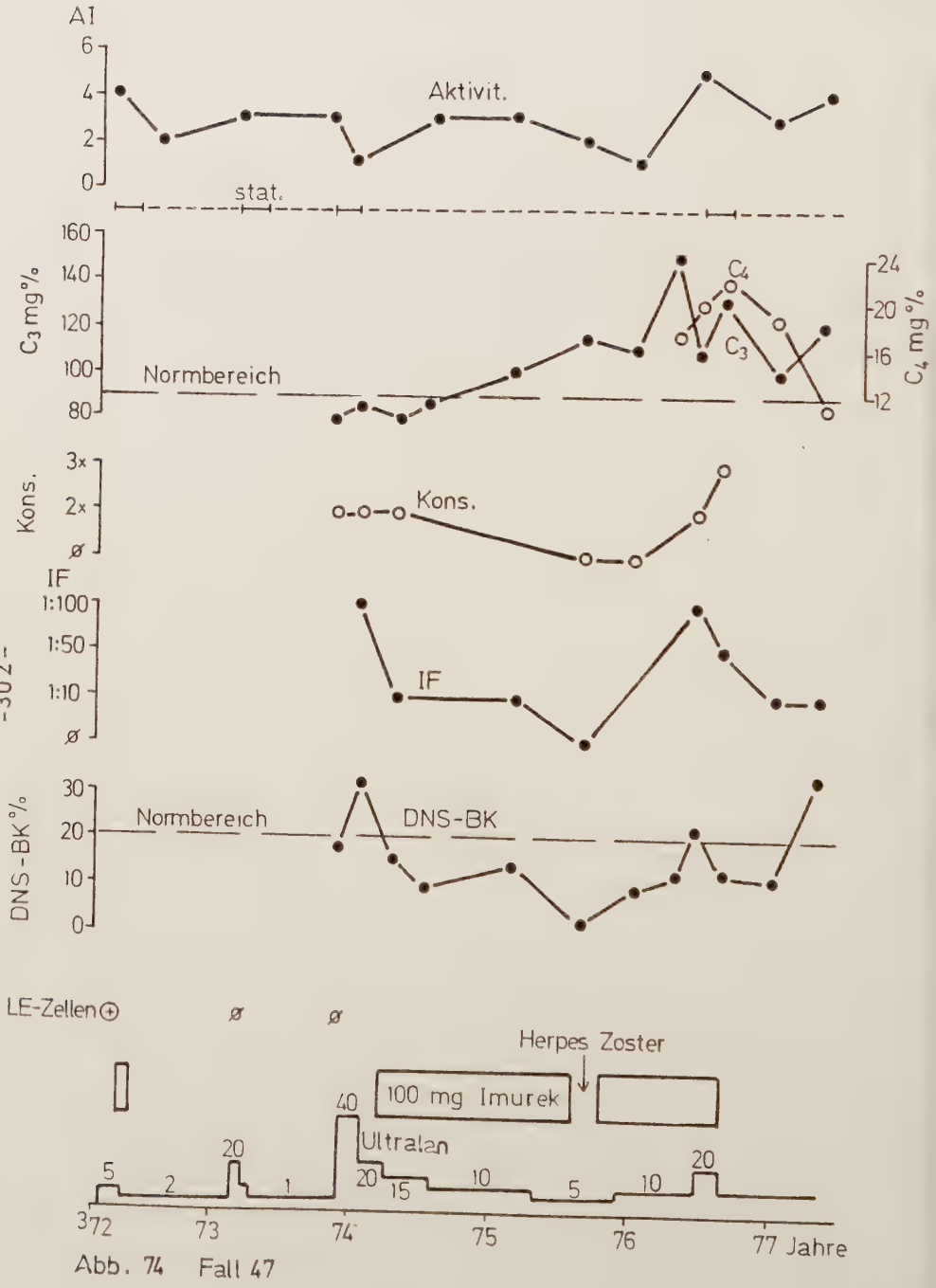


Abb. 74 Fall 47

Fall 48 45 J., weiblich

Seit 9 Monaten Arthralgien;
seit 2 Monaten Müdigkeit und Appetitlosigkeit;
Juni 73 stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem, geringe Proteinurie 0,5 g/d, Leukozyturie, Pleuritis exsudativa, Fieber 39 - 40,5°C, Leukopenie 3600/mm^3, Gammaglobuline 33 rel.%, BSG 70/115 mm Hg/h; in der Folgezeit, abgesehen von Photosensibilität, beschwerdefrei.

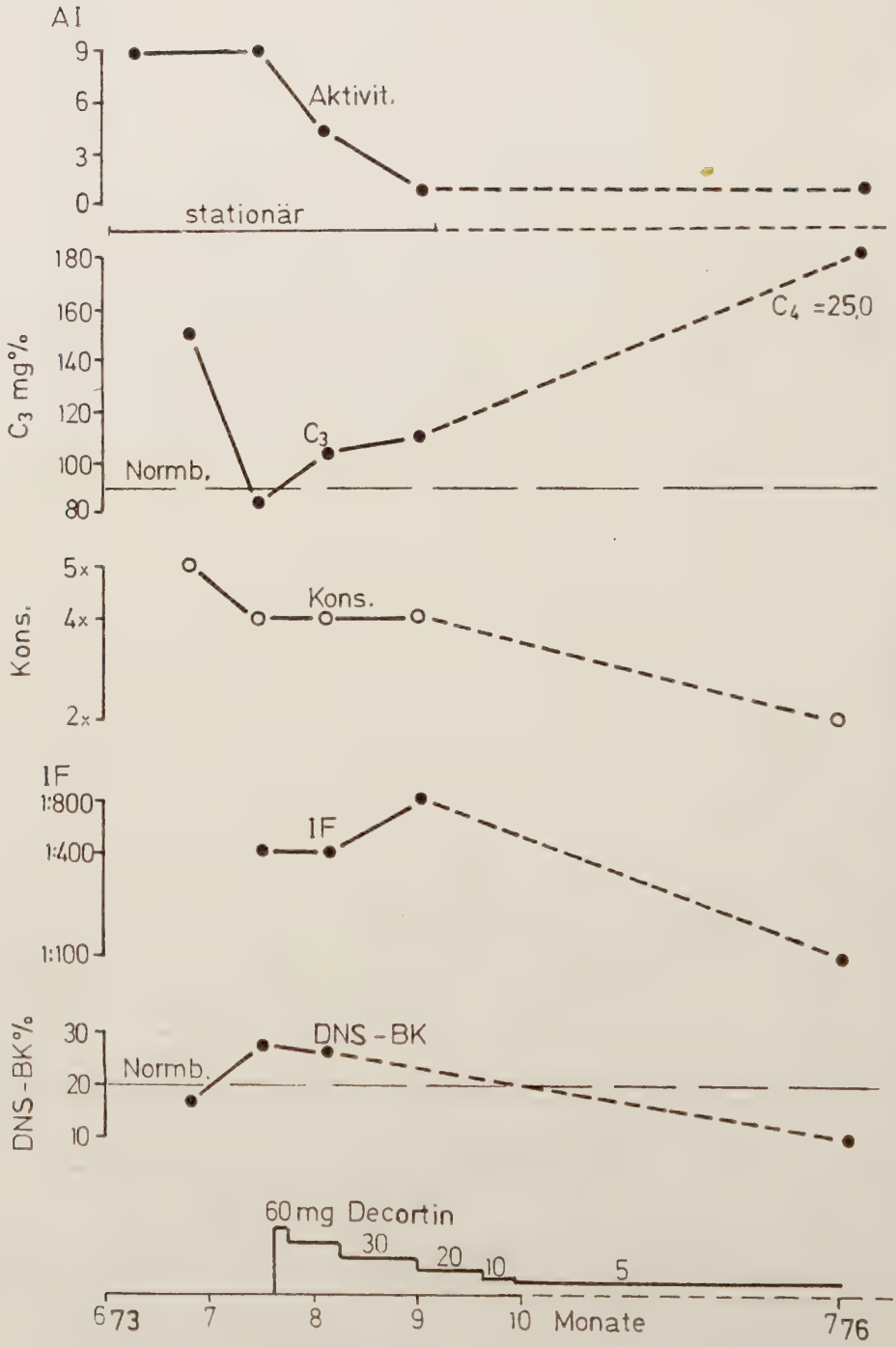


Abb. 75: Fall 48

Fall 49 60 J., weiblich

1971 migratorische Arthralgien;
seit Anfang 73 intermittierende Gesichtsschwellung;
Juni 73 stationäre Aufnahme: seit 1 Monat Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Fieber 40°C, Leukopenie 3000/mm^3, Hb 9,8 g%, Gammaglobuline 46 rel.%; Juni/Juli 73 **14 kg** Gewichtsverlust (39 kg); seither, abgesehen von Herzinsuffizienz und Angina pectoris (wahrscheinlich arteriosklerotischer Genese) beschwerdefrei, Blutbild und Nierenstatus o.b.

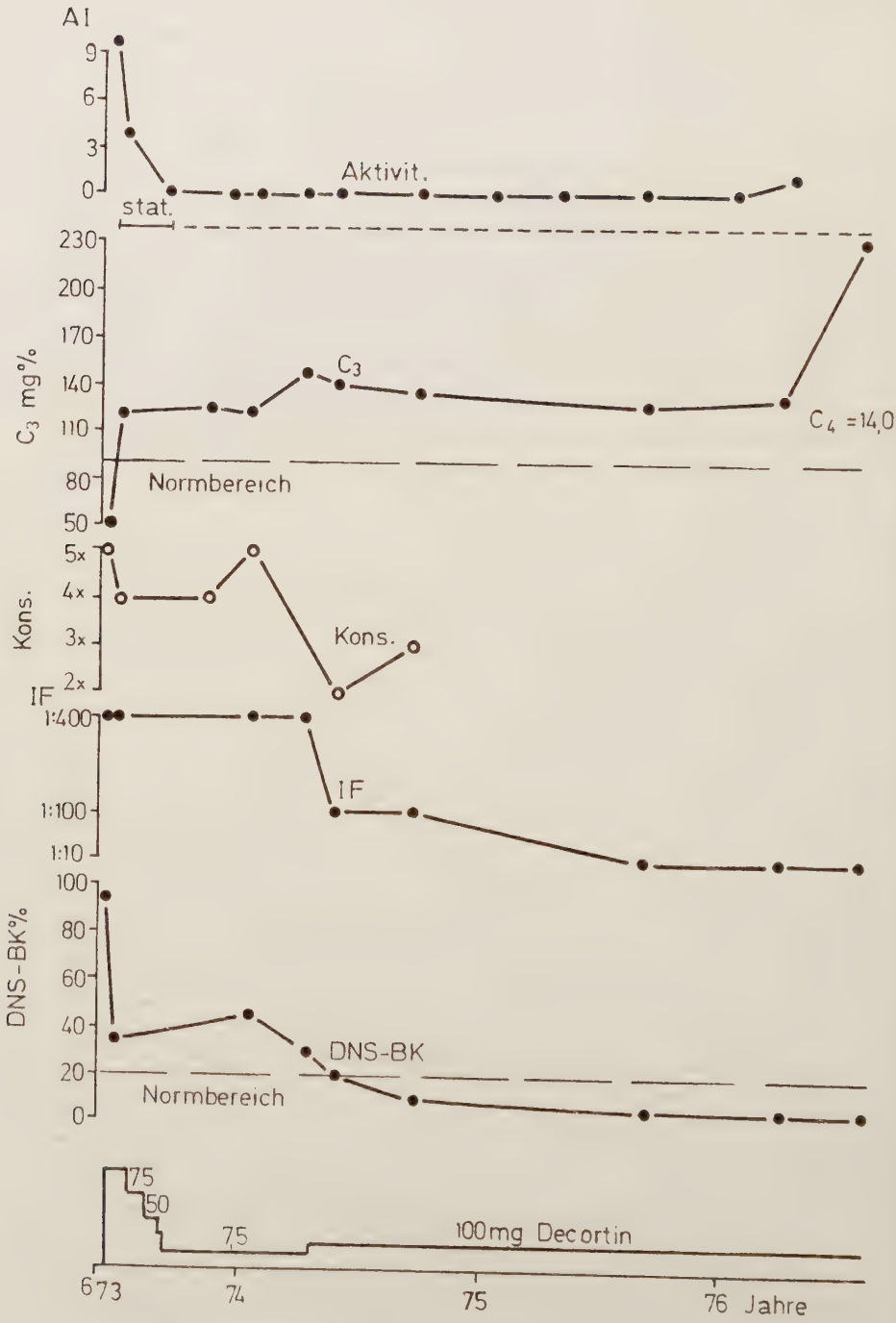


Abb. 76: Fall 49

Fall 50 36 J., weiblich

1968 - Mai 72 Arthralgie;
Sep. 72 stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem, generalisiertes makulo-papulöses Exanthem, Palmarerythem, Handrückenödem, Pleuraerguß; einmaliger zerebraler Krampfanfall, Proteinurie, Leuko- und Erythrozyturie, Zylindrurie, Niereninsuffizienz mit Kreatinin 3,3 mg%, Fieber 40°C; unter Imurek aplastisches Syndrom mit Hb 9,2 g%, Thrombopenie 4000/mm^3, Agranulocytose 100/mm^3 und konsekutiven naso-pharangyalen Ulcerationen und profuser Diarrhoe, gleichzeitig Anstieg von Transaminasen, gamma-GT und alkalischer Phosphatase; nach Absetzen von Imurek Normalisierung von Blutbild und Leberenzymen; weiterhin abgesehen von einer Pneumonie im Nov. 75 beschwerdefrei bei normalem Nierenstatus.

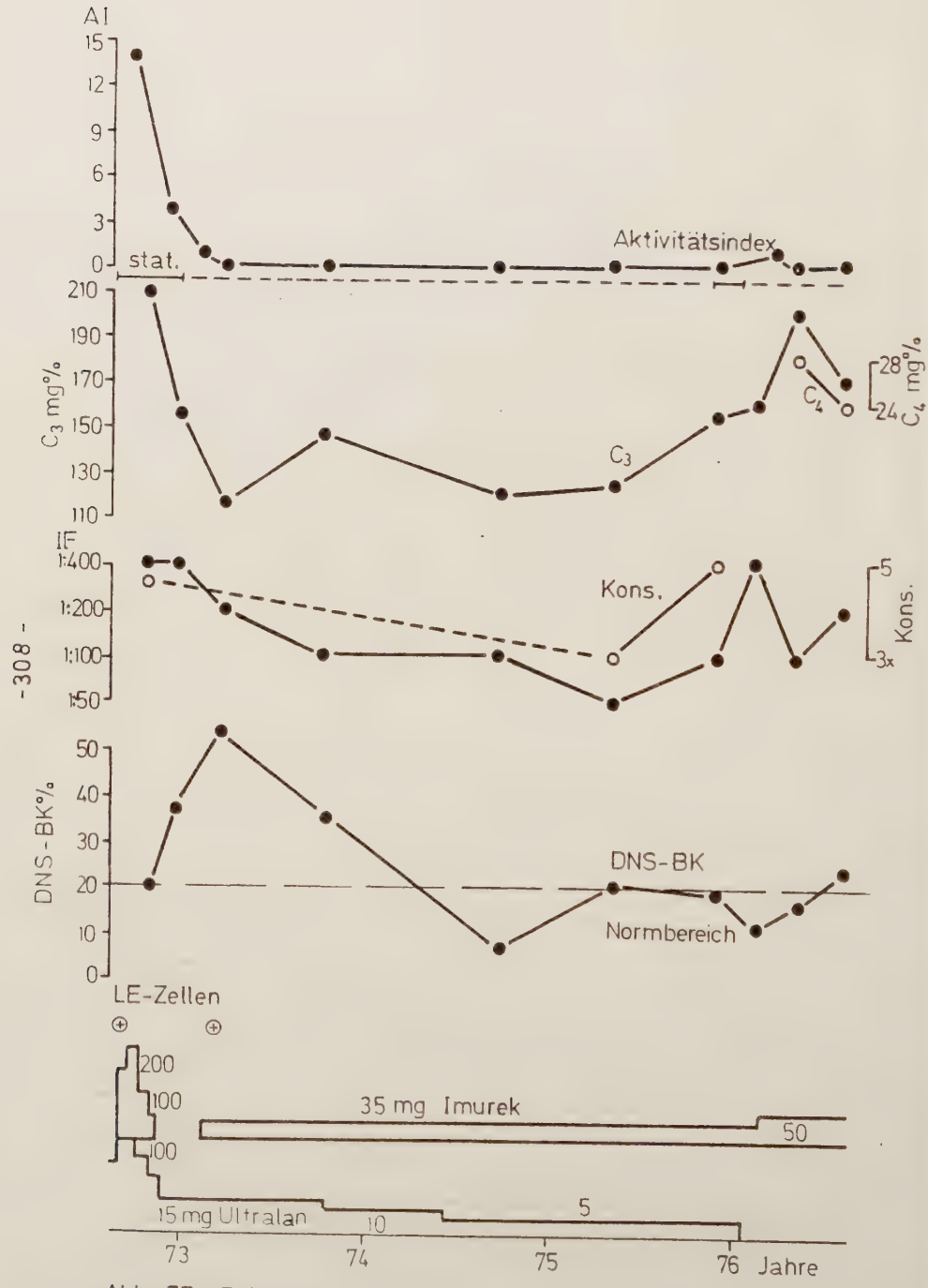
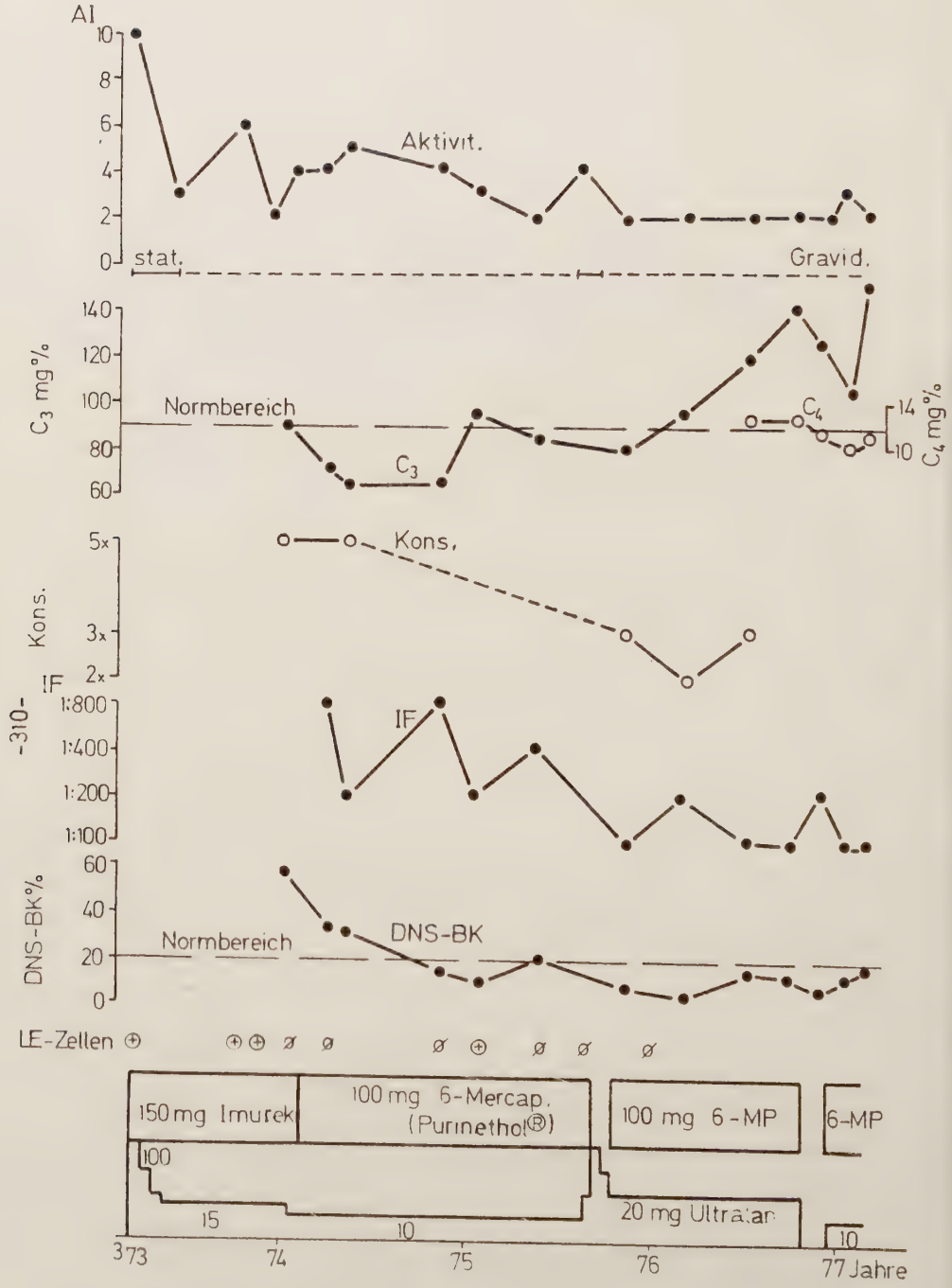


Abb. 77: Fall 50

Fall 51 39 J., weiblich

1970 Raynaud-Syndrom;
Juni 72 Alopecie, Parotisschwellung;
seit Juli 72 intermittierende Arthralgie, Handrückenödem, Sicca-Syndrom mit verminderter Tränen- und Speichelsekretion, Lungenfibrose mit eingeschränkter Diffussionskapazität, Dyspneu und Zyanose;
März 73 1. stationäre Aufnahme: Myokarditis (Vollremission), Fieber 39,5°C, Gammaglobuline 38 rel.%, 7 kg Gewichtsverlust/9 Mon.; in der Folgezeit Fieberschübe, Arthralgien;
Sept. 72 2. kurzer Klinikaufenthalt bei zunehmender Dyspneu;
Nov. 76 Gravidität (Mens III): Status weitgehend unverändert, mäßige Anämie Hb 10,7 g%.



-310-

Abb. 78: Fall 51

Fall 52 69 J., weiblich

Seit Kindheit Grand Mal-Anfälle nach Hirn-Op;
Aug. 74 stationäre Aufnahme: Schmetterlingserythem,
Livido reticularis, Arthralgie, Fieber 38°C, Leukopenie
3500/mm^3, Thrombopenie 90'000/mm^3; LE-unabhängig, Hemiparese
und Psychosyndrom, Okt. 74/Mai 75 Pneumonie; trotz Ab-
setzen jahrelanger Hydantointherapie und dem Einsatz von
Steroiden und Imurek Persistenz von Erythem, Gelenkbeschwer-
den bei Blutbildnormalisierung.

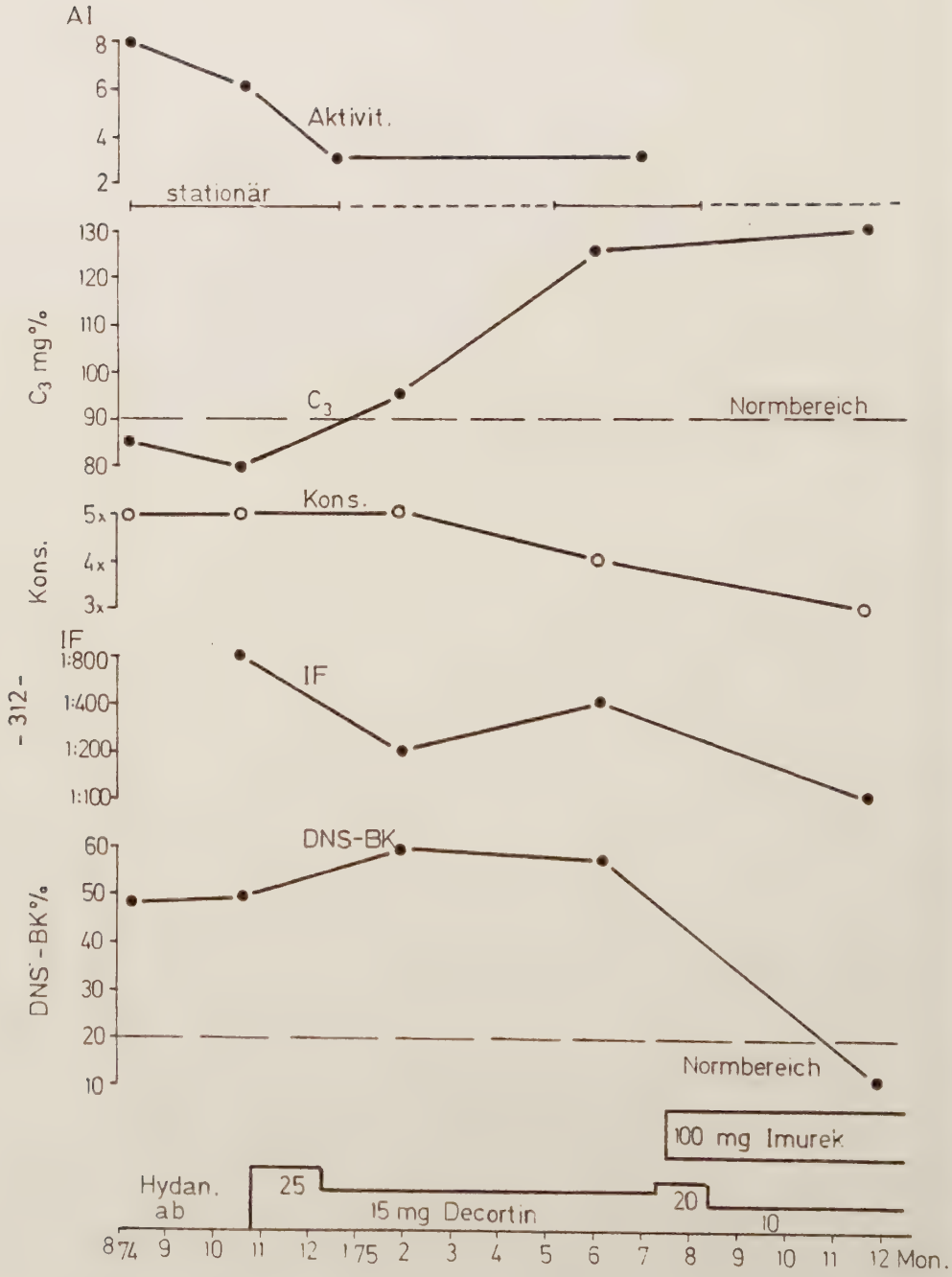


Abb. 79: Fall 52

Fall 53 25 J., weiblich

Seit 1963 gehäufte Grand Mal-Anfälle;
1963-76 Hydantoin
1963-71 zusätzlich Ethosuximid
1972-76 zusätzlich Phenobarbital
seit 1969 Arthralgien, Hb 10,5 g%, Gammaglobuline 29 rel.%;
kurzzeitige Therapie mit Gold und Amuno;
Okt. 1972: Verstärkung der Gelenkbeschwerden,
Raynaud-Syndrom, Gewichtsabnahme 5 kg/2 Mon., Fieber 39°C,
Thrombopenie 80.000/mm^3, Leukopenie 3000/mm^3, Hb 10,7 g%;
unter Weitereinnahme von Hydantoin Fortbestehen der rheumatischen Beschwerden und Leukopenie.

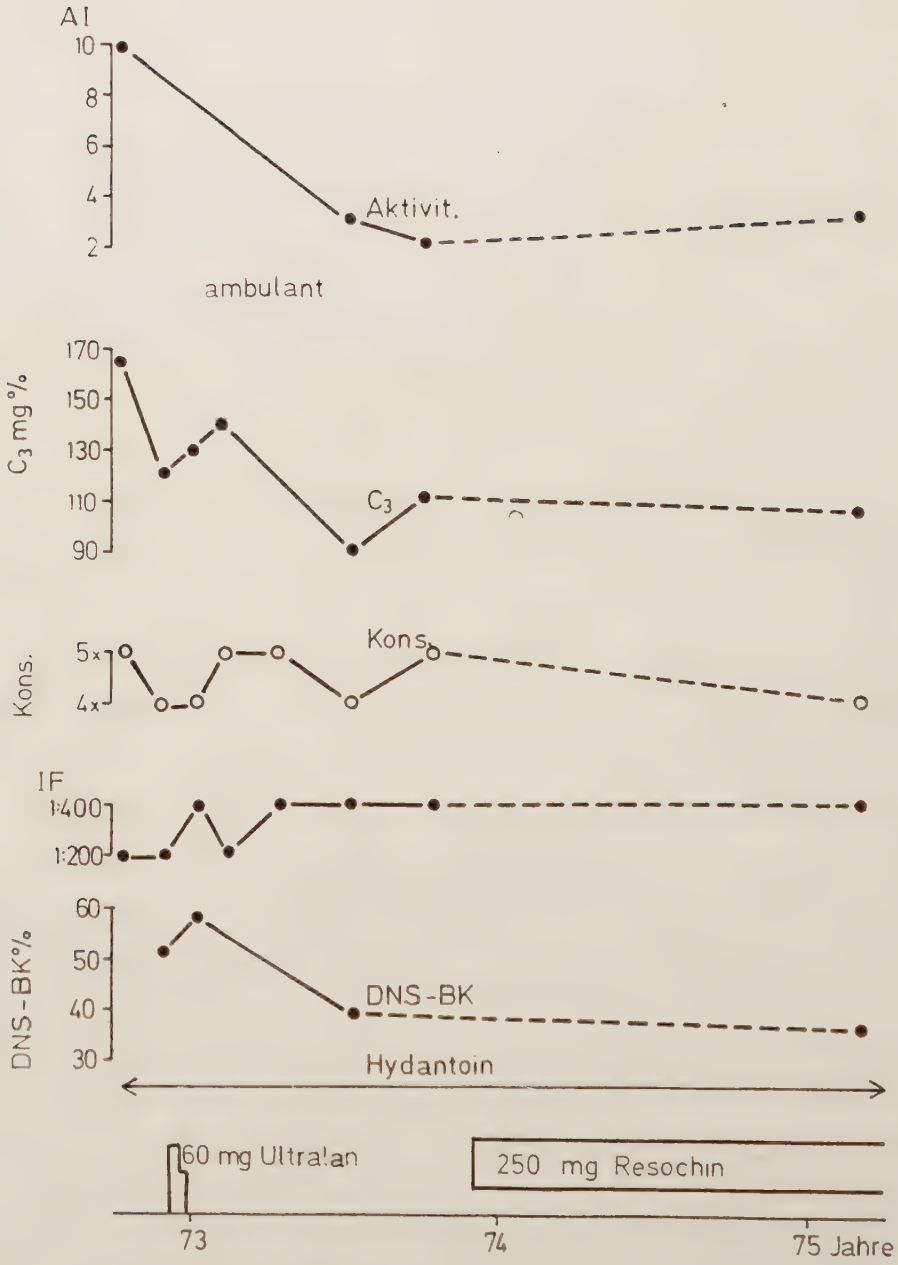


Abb. 80: Fall 53

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. G. H. Thoenes für die Überlassung dieses Dissertationsthemas und seine wertvollen Anregungen.

Ich danke ganz besonders Herrn Prof. Dr. H. Edel (Städt. Krankenhaus München-Harlaching), Herrn Privatdozent Dr. M. Schattenkirchner (Med. Poliklinik der Universität München; Direktor: Prof.Dr.N. Zöllner) und Frau Dr. Eggert (1.Med.Abteilung des Städt.Krankenhauses München Schwabing; Chefarzt: Prof.Dr.H. Begemann) für die freundliche Zustimmung, die Krankenblätter einsehen und durcharbeiten zu dürfen.

Die Durchführung dieser Arbeit wurde durch die jahrelange verantwortliche Mithilfe von Frau G. Urban und Frau Ch. Ernst (betraut mit den immunserologischen Testen), sowie die Assistenz von Fräulein I. Doering (immunhistologische Untersuchungen) ermöglicht.

Lebenslauf

16. Juli 1953 geboren in Landshut

Vater ist Arzt, Mutter (geb. Mayer) Hausfrau

1959-62 Grundschule Seligenthal, Landshut

1963-72 neusprachliches Gymnasium Seligenthal

1972 Abitur

1972-79 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München

Mai 1979 Medizinisches Staatsexamen und Approbation

Januar 1980 Assistentin am Anatomischen Institut der Universität München

April 1980 Assistentin an der Psychiatrischen Universitätsklinik München